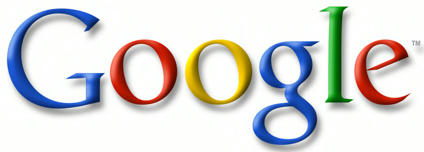
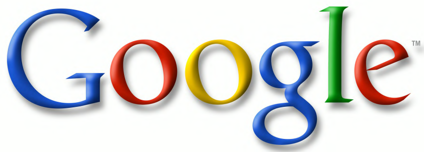
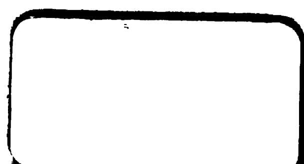








# ARCHIVIO

PER LE

# SCIENZE MEDICHE

# ARCHIVIO

PER LE

# SCIENZE MEDICHE

PUBBLICATO DA

G. BIZZOZERO (Torino) — C. BOZZOLO (Torino) — P. FOÀ (Torino)
C. GIACOMINI (Torino) — C. GOLGI (Pavia) — L. GRIFFINI (Genova)
N. MANFREDI (Pisa) — E. MARCHIAFAVA (Roma) — A. MOSSO (Torino)
L. PAGLIANI (Roma) — E. PERRONCITO (Torino) — E. SERTOLI (Milano)
C. TARUFFI (Bologna) — G. TIZZONI (Bologna)

E DIRETTO DA

G. BIZZOZERO

---

**VOLUME DECIMOTERZO**

CON 11 TAVOLE E 21 INCISIONI



TORINO
ERMANNO LOESCHER

FIRENZE — ROMA
Via Tornabuoni, 20. Via del Corso, 307.

1889



Torino — VINCENZO BONA, Tip. di S. M.

# INDICE

delle materie contenute nel presente volume.

---

MEMORIE ORIGINALI

Laboratorio di Patologia generale di Bologna,
diretto dal Prof. Guido Tizzoni.

# SULLE ALTERAZIONI ACUTE DEL MIOCARDIO

## PER STIMOLI SEMPLICI E SPECIFICI

PEL DOTTOR

Stefano MIRCOLI

Dopo conosciuta l'importanza che hanno i microfiti nella produzione di molti processi morbosi, dopo che i progressi della tecnica istologica hanno reso possibile, mediante l'applicazione di speciali reagenti, di meglio fissare la forma che hanno gli elementi durante la vita, mi è sembrato fare opera non del tutto vana studiare quali modificazioni morfologiche presentasse il cuore, specie riguardo alla sua parte contrattile (che in rapporto alla sua funzione è certo una delle più importanti), in seguito all'azione di stimoli semplici e specifici. Stabilite queste basi, non poteva lasciare inoltre di prendere nota, per gli stimoli specifici, del modo con cui i parassiti, in rapporto alla via per la quale vengono introdotti nell'organismo e attaccano il cuore, si diffondono e distribuiscono nel miocardio; come non poteva trascurare di stabilire un confronto fra le cose osservate negli animali e quelle che avrei potuto studiare nei pezzi, che mi fosse dato raccogliere dall'uomo. La possibilità di una scissione indiretta nelle fibre muscolari in seguito a processi reattivi e iperplastici di questo tessuto, è cosa dimostrata oramai largamente, tanto per i mu-

scoli striati, quanto per i lisci. Il Prof. Tizzoni (1) la dimostrò nella reazione agli stimoli semplici delle fibre dei muscoli volontari, la Cattani (2) nella iperplasia fisiologica delle fibrocellule dell'utero che accompagna la gestazione, il Busachi (3) nella reazione delle fibre muscolari lisce dell'intestino agli stimoli semplici, e nella loro iperplasia.

Rimaneva pertanto a vedere se anche le fibre muscolari del cuore, che di fronte alle altre presentano alcune particolarità di struttura, rispondessero come queste in modo attivo agli stimoli comuni, non specifici. È vero che anche per le fibre muscolari del cuore embrionale, il Chiarugi (4) aveva dimostrata la possibilità della scissione indiretta, ma rimaneva sempre a provare se quello che il citato anatomico aveva trovato in cuori embrionali come fatto di sviluppo fisiologico, si ripetesse poi nel campo patologico dietro l'applicazione di stimoli anormali.

E nel campo patologico lo Schöffer (5) solamente parla di qualche cosa di analogo alla cariocinesi in seguito a stimoli sul miocardio dati dalla presenza di tumori, ma senza discernere se le figure da lui osservate appartenessero alle fibre muscolari o agli elementi connettivi.

Nel campo sperimentale poi trovo in una memoria del Dott. Fantino (6) (pubblicata quando il presente lavoro era già

(1) Tizzoni, « Sulla fisio-patologia del tessuto muscolare striato » (*Gazzetta degli Ospitali*, 19 aprile 1885, N. 31).

(2) Cattani, « Cariocinesi nelle fibre muscolari lisce dell'utero gravido » (*Gazzetta degli Ospitali*, 1885, N. 59).

(3) Busachi, « Sulla scissione indiretta delle fibre muscolari lisce in seguito ad irritazione » (*Giorn. della R. Accad. di Medicina*, 1886, N. 3-4).

« Della Ipertrofia delle tonache muscolari consecutiva a stimolo dell'intestino ».

(4) Chiarugi, « Delle condizioni anatomiche del cuore al principio della sua funzione, e contributo alla istogenesi delle cellule muscolari cardiache », Siena 1887.

(5) Schöffer, « Ueber die histologischen Veränderungen der quergestreiften Muskelfasern der Peripherie von Geschwülsten » (*Virchow's Arch.*, 1888).

(6) Fantino, « Sulle alterazioni del miocardio in seguito a resezione dei nervi estracardiali » (*Riv. Clinica*, 1888).

in corso), che il citato autore, nello studiare gli effetti sul miocardio della recisione dei vaghi, ha potuto osservare, *in un solo preparato*, delle chiare figure cariocinetiche.

Per quello poi che riguarda gli stimoli specifici, gli sperimentatori si sono occupati di determinare le condizioni per le quali i parassiti possono moltiplicarsi nel miocardio e dar luogo a focolai di miocardite specifica, piuttosto che di mettere in luce tutte le alterazioni che questi parassiti determinano nella fibra muscolare del cuore, nonchè il modo col quale, a seconda della via per cui pervennero a quest'organo, si diffondono e si distribuiscono nel miocardio.

Così negli animali il Ribbert (1) dimostrava che si possono ottenere collo stafilococco piogeno aureo focolai di miocardite, quando insieme a questo parassita s'inoculano nel circolo le briciole che provengono dalla raschiatura delle patate, sulle quali è stato coltivato; giacchè tali briciole formando degli emboli, servono a trattenere nei punti in cui si fermano alcuni parassiti, e permettono così la loro moltiplicazione e penetrazione nella carne del cuore. Il Bonome (2) poi ottenne lo stesso effetto sostituendo alle raschiature delle patate dei piccoli pezzettini di midollo di sambuco. Infine, in uno studio sull'uomo, il Prof. Rattone (3) ritiene aver dimostrato che nella infezione tifosa i bacilli di questa malattia possano dalla cicolazione passare nelle pareti dei vasi e nei tessuti, dispiegando in tal modo effetti perniciosissimi sulla struttura e funzione del miocardio.

Dal già detto risulta chiaro quale si fosse pertanto il fine delle mie ricerche:

1° Vedere se le fibre muscolari del cuore, come quelle degli altri muscoli del corpo, rispondono attivamente agli sti-

(1) Ribbert, « Ueber experimentelle myo- und endocarditis » (*Fortschr. d. Medic.*, 1886).

(2) Bonome, « Contribuzione allo studio degli stafilococchi piogeni » (*Giorn. della R. Accad. di Med. di Torino*, 1886).

(3) Rattone, « L'arterite tifosa », Morgagni, Ottobre 1887.

moli semplici, fra i quali nei miei esperimenti ho dato la preferenza al ferro incandescente;

2° Studiare l'azione sul miocardio di alcuni stimoli specifici, dello streptococco piogeno e dello pneumococco di Fränkel introdotti nell'organismo per il tessuto sottocutaneo, per il circolo, per il pericardio; mettendo inoltre in rilievo, a seconda della via per la quale i detti parassiti venivano ad attaccare il cuore, il loro potere di diffusione, e il loro modo di moltiplicazione in quest'organo;

3° Stabilire un confronto fra le lesioni del miocardio che si possono produrre negli animali, e quelle che nell'uomo si sviluppano spontaneamente.

## I.

Per praticare le causticazioni del cuore ho proceduto con la tecnica seguente: divideva lo sterno dalla base dell'apofisi xifoide fino oltre alla sua metà, seguendo la linea mediana; quindi divaricati con uncini ottusi i due margini della ferita, ed aperto il pericardio, feriva il cuore in più punti con un ago rovente, o con una sottile ansa galvanica; ciò che riusciva a fare sempre con facilità, perchè la ferita del torace permetteva in ogni caso di dominare largamente quell'organo. L'operazione condotta dietro le più scrupolose regole antisettiche non ebbe mai per gli animali conseguenze gravi, immediate o successive.

Di 7 conigli così operati ne perì soltanto 1 durante l'operazione, e ciò per le forature troppo profonde e numerose; gli altri 6 sopravvissero mostrando dal 2° giorno in poi il più completo benessere.

Uccisi gli animali a vario tempo dalla praticata operazione, e presa nota dello stato della parte operata, questa veniva divisa in piccolissimi pezzetti, fissata con la soluzione osmo-cromo-acetica del Flemming, modificata un poco nel caso speciale nelle proporzioni, giacchè la pratica mi aveva dimo-

strato che per il tessuto muscolare si ottenevano risultati migliori, se nella formola ordinaria del Flemming si diminuiva di $^1/_3$ la quantità dell'acido osmico. Le sezioni ottenute da questi pezzetti passati prima in alcool e chiusi in celloidina, venivano colorate preferibilmente con safranina molto diluita, nella quale rimanevano per 8, 12, 24 ore, quindi trattate per 5 minuti con una soluzione acquosa di acido cromico all'1 $^0/_{00}$ prima di disidratarle. Tale immersione in acido cromico contribuiva assai ad una conveniente decolorazione delle fibre muscolari, e faceva evitare che per la persistenza in queste di una tinta rosso brunastra l'osservazione venisse resa più difficile.

Dopo 2 giorni dalla praticata causticazione, attorno alla zona necrotica corrispondente alla parte attraversata dal caustico, si trovavano fibre muscolari con nuclei più grandi della media ordinaria, di forma meno allungata, tendente maggiormente alla sferica, e, tanto nella parte necrosata, quanto nella zona vicina, un'infiltrazione leggera di globuli bianchi nel connettivo interstiziale.

Dopo 3 giorni, nella zona che attornia la parte necrosata, si vedeva un certo numero di figure cariocinetiche, delle quali peraltro solo poche appartenevano ai nuclei delle fibre muscolari, mentre la massima parte risiedevano nelle cellule del tessuto connettivo intermuscolare.

Dopo 5 giorni la mitosi dei nuclei appartenenti alle fibre muscolari era molto più estesa. Allora nelle sezioni comprendenti la parte causticata e le parti adiacenti si osservavano i fatti seguenti: nella zona necrosata le fibre muscolari distrutte erano sostituite da un tessuto connettivo neoformato, dal quale partivano digitazioni connettive che per breve spazio s'intromettevano fra i fasci delle fibre muscolari del miocardio. Questi poi presentavano il loro aspetto normale, e solo per una distanza dal punto causticato (che approssimativamente poteva calcolarsi a quella che sarebbe data da 5 o 6 fibre tagliate trasversalmente) presentavano uno spazio chiaro attorno al nucleo, con tutte le apparenze di un vero edema perinucleare.

Quello che maggiormente interessa si è che nei resti di fibre della zona causticata, ma più specialmente nelle fibre appartenenti alla zona adiacente, alcune delle quali presentavano il fatto accennato dell'edema perinucleare, si osservavano delle figure cariocinetiche distintissime, in cui si potevano riconoscere benissimo tutte le fasi ascendenti e discendenti della mitosi. A questo periodo poi la mitosi dei nuclei delle fibre muscolari era così attiva, che in una sezione se ne potevano contare fino ad 8 o 10.

Debbo ancora notare che attorno ai nuclei delle fibre muscolari in movimento, si formava un grosso spazio chiaro, il quale nelle sezioni longitudinali delle fibre appariva allungato secondo l'asse maggiore di queste, mentre nelle sezioni trasverse appariva circolare: spazio chiaro che diminuiva attorno al nucleo la quantità della sostanza contrattile, e che certamente stava a rappresentare il protoplasma della fibra divenuto più abbondante e più trasparente.

Che poi le figure cariocinetiche descritte rappresentassero propriamente i nuclei delle fibre muscolari, questo si poteva dimostrare per varî fatti, senza bisogno di ricorrere all'isolamento degli elementi per mezzo della dilacerazione.

Anzitutto faremo notare come le figure cariocinetiche delle fibre muscolari fossero molto più grandi di quelle degli elementi connettivi, e in modo che, acquistata un po' di pratica in questa ricerca, si poteva giudicare facilmente, solo per la grandezza, se una figura cariocinetica appartenesse ad una cellula connettiva, o ad una fibra muscolare. In secondo luogo debbo aggiungere, come per tale giudizio mi sia valso non solo delle immagini ottenute dalle sezioni longitudinali delle fibre muscolari, nelle quali ci può ingannare una cellula connettiva applicata sopra alla fibra muscolare, ma più propriamente mi sia giovato di quelle immagini ricavate dalle sezioni trasverse delle fibre stesse. Anche qui peraltro non sempre è facile il giudizio, perchè accade alcune volte che il protoplasma trasparente, il quale circonda il nucleo, sostituisca completamente la sostanza contrattile fino al sarcolemma, il quale per

quanto spicchi mercè un contorno circolare e assai più netto di quello delle cellule connettive, non sempre dà un criterio sufficiente per stabilire questa distinzione.

Ma accanto a queste figure se ne vedevano altre, nelle quali fra protoplasma divenuto trasparente e sarcolemma esisteva ancora un anello di sostanza contrattile, bene caratterizzata per il suo aspetto striato e per la sua colorazione giallognola, e nelle quali perciò tale confusione non era più possibile. Ed appunto con queste immagini, delle quali alcune si possono sorprendere anche nelle sezioni longitudinali delle fibre muscolari, si può dimostrare la continuità della sostanza contrattile circondante il protoplasma con quella del resto della fibra, e si può fondare in modo assoluto il giudizio, che le grandi figure cariocinetiche osservate nei dintorni della zona del miocardio causticato appartenessero al tessuto muscolare e non al connettivo.

Da questi fatti possono pertanto trarsi le seguenti conclusioni:

1° *Che l'azione del caustico non si diffonde molto nella carne del cuore; si estende in generale poco di là dal canale formato dall'ago incandescente.*

2° *Che le fibre muscolari del cuore rispondono in modo attivo agli stimoli asettici ed energici, come il ferro rovente, e si comportano perciò, di fronte a questi stimoli, in modo del tutto identico a quello delle fibre muscolari delle altre parti del corpo.*

## II.

Era mia intenzione di studiare l'azione sul miocardio della maggior parte dei parassiti patogeni e dei loro veleni; ma causa la brevità del tempo concessomi per tali ricerche ho dovuto limitare questo studio solo allo streptococco piogeno, ed allo pneumococco di Fränkel.

Ho dato poi la preferenza a questi parassiti sugli altri, perchè nell'uomo, per quanto si conosce, arrivano assai di fre-

quente al cuore, vuoi per la via del pericardio, vuoi per quella del sangue. Il presente capitolo adunque non serve che d'introduzione ad una serie più estesa di ricerche, le quali appunto perchè mirano a dimostrare quali possano essere sul miocardio le conseguenze immediate e successive di una infezione qualunque, devono non solo riescire interessantissime per la scienza, ma ancora per le loro pratiche applicazioni.

Esperimentando con lo streptococco piogeno isolato dal sangue e dagli organi di casi di setticemia, d'endocardite ulcerosa e di tonsillite maligna terminate con la morte (1), ho cercato di riprodurre sugli animali, relativamente al modo ed alla via seguìta da questo parassita per attaccare il cuore, quello che avviene per l'uomo.

Per questo, come già ho accennato, ho iniettato colture in brodo dello streptococco piogeno nel pericardio, nel connettivo sottocutaneo, nel circolo, avendo agio così di studiare il modo e gli effetti della propagazione di una infezione dal pericardio al miocardio, quelli di un'infezione che per mezzo del circolo pervenga gradatamente alla carne del cuore da un focolaio a distanza, e finalmente quelli di un'infezione diretta del sangue; nel quale ultimo caso alle conseguenze che i parassiti possono arrecare nella struttura e funzione del miocardio, si devono aggiungere quelle dell'embolismo che i parassiti stessi aggruppati determinano nei piccoli vasi sanguigni.

Per iniettare le colture dello streptococco piogeno nel pericardio del coniglio, incideva pelle e muscoli del torace un poco a sinistra della linea mediana dello sterno, e asportava un segmento della 4ª e 5ª cartilagine costale, provvedendo all'emorragia che sarebbe venuta dai vasi intercostali con lacci passati preventivamente attorno alle coste stesse. Messo così allo scoperto il pericardio, e talora sollevata la sua lamina

---

(1) Le storie cliniche, i reperti anatomo-patologici e batteriologici di questi casi si possono leggere in una memoria pubblicata dal Prof. Tizzoni e da me, *Memorie della R. Accad. delle Scienze dell'Istituto di Bologna*, 29 Aprile 1888.

parietale per mezzo di una piccola pinza, v'iniettava con la siringa Tursini ad ago sottilissimo, 1 cc. di coltura in brodo dello streptococco. Voglio aggiungere come in questa operazione si avesse sempre cura di penetrare molto obbliquamente nel sacco pericardico con l'ago della siringa, e di mantenerlo fisso nella stessa posizione obliqua, fino a che non veniva ritirato; e ciò affine di evitare ferite del cuore o graffiature dell'epicardio, facili ad avvenire specialmente nella diastole cardiaca. Anzi per maggiore sicurezza alcune volte, penetrati con l'ago nel pericardio, se ne sollevava la lamina parietale, per allontanarla più che fosse possibile dal cuore, e render così più difficile qualsiasi ferita di questo.

Gli animali in tal modo operati morivano costantemente dopo 36-48 ore, e alla sezione mostravano una pericardite generale fibrino-purulenta intensissima, con estesissime sinechie formate da briglie assai lasse e con essudato libero non molto abbondante, solo in quei punti nei quali le accennate aderenze mancavano. La carne del cuore era rosso scura, flaccida; inoltre nell'endocardio del lato destro si osservavano numerose eminenze giallognole come se il processo, traversata la sottile parete del ventricolo destro, già avesse raggiunto l'endocardio corrispondente.

Le sezioni microscopiche eseguite in direzione perpendicolare al cuore, dimostrarono nel pericardio un essudato fibrino-purulento grosso quanto la parete del cuore a un dipresso, e in mezzo a questo, ma più specialmente in contatto colle due pagine sierose, grandi ammassi di streptococchi, che nelle sezioni colorate col metodo proposto da Weigert per la colorazione dei parassiti, risaltavano anche a piccolo ingrandimento, e che alla superficie delle orecchiette apparivano assai più numerosi, che su quella dei ventricoli. Per quello poi che si riferisce alla lesione secondaria del miocardio, si trovava, che laddove in questo erano assai scarsi gli streptococchi, i quali solo in forma di piccoli ammassi raramente apparivano fra le fibre, invece assai ricca era nel miocardio stesso l'infiltrazione dei globuli bianchi, la quale interessava

all'incirca la metà esterna della parete del cuore e conduceva al raggrinzamento e, per mezzo del noto processo, alla distruzione completa delle fibre muscolari che comprendevano.

Le preparazioni fatte coi pezzi fissati in liquido di Flemming, non dimostrarono mai la presenza di figure cariocinetiche nelle fibre muscolari. Dove poi la parete del cuore è molto sottile, come nelle orecchiette, si vedeva (come già era stato rilevato coll'esame macroscopico), che l'infiltrazione accennata interessava tutta la spessezza della parete, arrivando fino all'endocardio. Si notava inoltre che in questa parte, forse per una lassezza del tessuto maggiore di quella dei ventricoli, il processo appariva più intenso, per cui era tale l'infiltrazione e la distruzione di questa parete delle orecchiette, che in molti punti più nulla si riconosceva della sua struttura normale.

Da questi studi sulle alterazioni del miocardio secondarie alla pericardite sperimentale specifica da streptococco piogeno, si può pertanto concludere:

1° *Che nelle infiammazioni specifiche del pericardio (sostenute dallo streptococco piogeno) si ottengono alterazioni secondarie del miocardio;*

2° *Che tali alterazioni sono più intense in corrispondenza delle orecchiette che in corrispondenza dei ventricoli, specialmente del sinistro;*

3° *Che il trasporto dei parassiti dal pericardio alla carne del cuore, il quale avviene probabilmente per mezzo del sistema linfatico, non è molto ricco;*

4° *Che l'alterazione e la distruzione delle fibre muscolari del cuore secondarie alla pericardite da streptococco, più che dalla presenza dei parassiti nel miocardio, è determinata dal ricco infiltrato di globuli bianchi che in quello si osserva;*

5° *Finalmente, che nella pericardite spontanea dell'uomo, l'esordire dell'essudato quasi costantemente dall'alto del cuore, va in perfetto accordo col fatto sperimentale che la ricchezza dei parassiti alla superficie delle orecchiette, e*

*l'intensità della infiltrazione nelle pareti di queste è maggiore che in quelle dei ventricoli; ciò che trova probabilmente la sua spiegazione nel fatto che la maggiore lassezza e minore mobilità delle orecchiette favorisce la proliferazione su queste dei parassiti.*

Per quello che riguarda la presenza nel cuore degli streptococchi in seguito ad iniezioni sottocutanee di questi parassiti, ne ho già parlato insieme col Prof. Tizzoni in altro lavoro (1). Qui m'interessa solo di fissare meglio quali siano le alterazioni del miocardio nella infezione ottenuta per questa via, e la distribuzione che presentano in quello i parassiti iniettati.

Nel miocardio di conigli e cavie morti dopo 4-5 giorni dalla inoculazione sottocutanea di $^1/_2$-2 cm. c. di coltura in brodo di streptococco, si osservava che una buona quantità di questi parassiti erano sparsi in modo diffuso fra le fibre muscolari, e che in qualche punto erano penetrati anche nello interno di quelle; ciò avveniva ugualmente per gli animali morti 6 giorni dopo la praticata inoculazione. In tutti questi cuori invece mancava la presenza di grossi ammassi parassitari, quali si riscontrano nei casi di emboli micotici. Di contro poi alla presenza di questi parassiti, le fibre muscolari apparivano raggrinzite, varicose, come si osserva spesso in seguito a coagulazione o degenerazione della loro sostanza contrattile. La loro striatura normale era in molti punti meno distinta e perfino scomparsa; i loro nuclei, talora deformati, talora spezzettati, tal'altra distrutti, o ridotti a pallide vescicbe 2 o 3 volte più grandi dei nuclei normali, come avviene per idrope e distruzione della loro sostanza cromatofila. Finalmente non era rarissimo osservare nell'interno di queste fibre muscolari una penetrazione di globuli bianchi.

I pezzi fissati nel liquido di Flemming non lasciarono vedere nelle fibre muscolari nessuna figura cariocinetica.

In ultimo devo ricordare come in quei punti del miocardio dove maggiore era la ricchezza degli streptococchi (specie

---

(1) *Memoria* cit.

ove essi seguivano in discreto numero una fibra muscolare), si osservasse una giovane neoformazione di tessuto connettivo ricco di globuli bianchi, che formava più qua e più là delle vere isole di miocardite interstiziale, dove per altro non si riscontrava sempre la presenza di parassiti.

Tutto ciò serve a dimostrare:

1° *Che nelle infezioni settiche da streptococchi, nelle quali il focolaio primitivo trovasi lontano dal cuore, si ha il passaggio in forma diffusa di questi parassiti nel miocardio;*

2° *Che per l'azione di essi si determinano nelle fibre muscolari del cuore delle alterazioni regressive e nel connettivo interstiziale delle isole di miocardite.*

Passando finalmente allo studio dei conigli inoculati nel circolo con coltura di streptococchi e morti dopo due giorni, ecco in breve il risultato delle mie ricerche:

In alcuni casi tra le fibre muscolari della carne del cuore, ed anche dentro di esse, si trovavano degli streptococchi isolati o poco numerosi, e nelle vicinanze di questi le fibre muscolari si presentavano al microscopio poco o niente alterate. In altri casi, invece, si vedevano dei grossi ammassi di parassiti, grandi quanto la sezione di 7-8 fibre muscolari prese insieme, e di tali ammassi i più piccoli si vedevano alcune volte entro i vasi sanguigni, i più grandi fra le fibre muscolari, che divaricavano, atrofizzavano ed in alcuni punti distruggevano interamente. Attorno poi a questi ammassi parassitari si aveva un accumulo considerevole di globuli bianchi e la scomparsa completa delle fibre muscolari; ne risultava nell'insieme cioè, una vera e propria zona necrotica e un ascesso embolico, dal quale si passava per gradi, ma assai lentamente, al tessuto normale del cuore.

I fatti regressivi che precedevano la distruzione delle fibre muscolari, salvo la proporzione nella grandezza della zona lesa, erano ad un dipresso identici a quelli precedentemente accennati, e non occorre quindi ripeterli.

Anche in questi casi nelle sezioni fatte con pezzi convenientemente fissati non si osservarono figure cariocinetiche.

Da questa serie di esperimenti risulta:

1° *Che per infezione diretta nel sangue dello streptococco, si ottiene il passaggio di questo parassita nel miocardio, sia in forma diffusa nel connettivo interstiziale, sia in forma di emboli dei vasi sanguigni;*

2° *Che insieme colle alterazioni regressive delle fibre muscolari, le quali si osservano in modo più o meno diffuso nel miocardio, si producono in corrispondenza degli emboli zone necrotiche e ascessi embolici, vicino ai quali naturalmente la distruzione del tessuto muscolare è maggiore.*

Finalmente, prima di lasciare lo studio di questo parassita, voglio ancora rammentare, come per qualunque via sia stata prodotta con esso l'infezione, non abbia mai osservato che le fibre muscolari rispondano in modo attivo a questo stimolo specifico. Devo però a tale riguardo osservare come per l'accennata infezione la morte avvenisse per lo più in tempo molto breve, in 2 giorni circa, limite entro cui nelle fibre del miocardio non si otteneva reazione attiva nemmeno cogli stimoli semplici; mentre erano ben pochi gli animali che morivano fra 4 ed 8 giorni, lasso di tempo più opportuno per la comparsa in quelle fibre della mitosi.

---

Per gli esperimenti con lo pneumococco mi sono servito di colture pure in brodo dello pneumococco di Fränkel provenienti dalla milza d'individui morti di polmonite fibrinosa (1).

Fatta la iniezione di queste colture nel pericardio dei conigli, si otteneva la morte dell'animale in 2 giorni, ed alla sezione si trovava nel pericardio stesso un essudato gelati-

(1) Per la storia e il reperto anatomo-patologico e batteriologico di questi casi, v. il lavoro fatto insieme col Prof. Tizzoni: « Intorno ad alcune localizzazioni della infezione determinata nell'uomo dal diplococco lanceolato e capsulato del Fränkel » (*Rivista Clinica*, Maggio 1888).

niforme, facilmente distaccabile, e senza aderenze delle due pagine della sierosa.

Microscopicamente tale essudato appariva in alcuni casi come sostanza amorfa in cui si osservavano pochi globuli bianchi, e in prossimità della sierosa alcuni filamenti di fibrina non bene distinti; in altri invece si trovava una rete ricchissima di fibrina, che comprendeva nelle sue maglie un numero grandissimo di leucociti. In mezzo a questo essudato poi, a differenza di quanto fu notato per gli streptococchi, si riscontravano pochi diplococchi, i quali, sempre in opposizione a quello che avveniva per gli streptococchi, non si seguivano per niente nella carne del cuore.

Del resto, per quello che riguarda il miocardio, si osservava solo un aumento numerico e una maggiore colorabilità dei nuclei appartenenti al connettivo che circonda i vasi sanguigni superficiali e profondi. Le fibre muscolari non presentavano che leggere modificazioni di struttura; non mostravano mai nuclei in cariocinesi.

Da questo si conclude:

1° *Che nella pericardite sperimentale, determinata dallo pneumococco di Fränkel, non si osserva, come per lo streptococco, il passaggio di questo parassita dallo essudato del pericardio nel miocardio;*

2° *Che mancano nel miocardio le alterazioni delle fibre muscolari le quali si osservano nelle infezioni da streptococco, e si determina solo un leggero risentimento del connettivo lungo i vasi sanguigni della superficie e dell'interno del miocardio.*

Inoculato lo pneunococco sotto la pelle ed esaminato il miocardio di animali morti in 2ª e 3ª giornata d'esperimento, ho trovato le coppie e le catenule caratteristiche dei diplococchi del Fränkel tra le fibre muscolari, per quanto in numero assai scarso; più scarso di quanto poteva aspettarsi dopo aver osservato quanto ne fosse ricco il sangue di questi animali. Nelle fibre non si rilevavano alterazioni apprezzabili. Solo tra le ultime fibre del miocardio e l'epicardio, nonchè nello spes-

sore di questo tali diplococchi si trovavano in copia discreta; ciò che starebbe in opposizione con quello che il Banti, avrebbe osservato recentemente (1), che gli pneumococchi, cioè, non si localizzano nelle lamine del pericardio senza previa lesione di questa sierosa.

Per tanto si può concludere, *che gli pneumococchi di Fränkel inoculati sotto la cute di conigli si fermano piuttosto nell'epicardio che fra le fibre del miocardio, le quali non presentano perciò che lievissime alterazioni.*

## III.

Volendo poi vedere quale valore potessero avere per l'uomo alcune delle questioni da me studiate negli animali, ebbi cura di analizzare due casi di lesione acuta del miocardio, che quest'anno ho potuto raccogliere per gentilezza del chiar<sup>mo</sup> Prof. Murri.

Nel primo di questi casi si trattava di una malata accolta nella Clinica generale di Bologna coi fenomeni di un reumatismo poliarticolare, di cui questa inferma aveva sofferto in passato altri attacchi. La malattia, che per un certo tempo aveva avuto un decorso regolare, d'improvviso si rese molto grave per tumefazione dolorosa della milza, delirio, febbre altissima, irregolarità della funzione del cuore, a cui ben presto tenne dietro la morte.

Alla sezione si notava endocardite ulcerosa della mitrale con abbondanti deposizioni fibrinose, meningite cerebrale con essudato solido disposto lungo i vasi sanguigni, infarto della milza.

Esaminato attentamente il miocardio, si trovava diminuito di consistenza, con chiazze giallo rossastre alla superficie epicardica. Le colture dimostrarono nelle masse fibrinose della

---

(1) Banti, « Sulla etiologia della pericardite » (*Lo Sperimentale*, Aprile 1888).

valvula ulcerata, nel sangue, nella milza, nell'essudato della meninge, nella sinovia della ultima articolazione presa dal processo reumatico, streptococchi piogeni in grande maggioranza, e in forte minoranza alcune delle varietà degli stafilococchi piogeni (aureo ed albo).

Il microscopio confermava tale reperto e dimostrava la ricchezza grandissima di questi parassiti nella milza, nelle deposizioni fibrinose delle valvule e in altre parti.

Studiando il miocardio, vi si trovava un numero grandissimo di parassiti, tanto che in ciascuna sezione si potevano osservare fino a 2, 10, 15 focolai micotici; focolai così numerosi che mai ne aveva osservati tanti nei cuori di animali da me studiati. Di tali parassiti alcuni formavano dei trombi nei vasi sanguigni, e come questi seguivano ordinariamente l'andamento delle fibre muscolari; altri costituivano degli accumuli nel connettivo interstiziale, o erano sparpagliati in mezzo a questo; altri finalmente erano penetrati proprio nell'interno delle fibre.

Di contro alla presenza dei parassiti si notavano nel tessuto del miocardio le seguenti alterazioni. Attorno agli ammassi dei parassiti che conservavano ancora un contorno bastantemente regolare, le fibre muscolari si presentavano leggermente divaricate, ora tronche nella loro lunghezza, in generale poco alterate. Invece, attorno ai focolai micotici che avevano un contorno irregolare per digitazioni che penetravano fra le fibre, queste si mostravano raggrinzate, con sostanza contrattile coagulata, con nuclei deformati, poco colorabili, con tutte le alterazioni insomma descritte per gli animali. Finalmente, quando la colonia era più grande e più diffusa, anche la disorganizzazione del tessuto era maggiore, ed allora, come negli animali, si costituiva anche nell'uomo una vera zona necrotica, ed attorno a questa un'altra più ampia, con forte infiltrazione di globuli bianchi e con alterazioni regressive di vario grado nelle fibre muscolari. Tale infiltrazione di globuli bianchi, si diffondeva poi, per quanto in grado minore, a buona parte del tessuto interstiziale del miocardio, per cui,

come per i cuori degli animali, si ritrovava, benchè in grado diverso, in quasi tutte le sezioni microscopiche.

Nelle preparazioni fatte con i pezzi fissati in liquido di Flemming, si osservava che molti nuclei delle fibre muscolari erano considerevolmente ingranditi, conservando peraltro la loro forma normale, e mostrandosi molto ricchi di sostanza cromatofila. È molto probabile che tali fatti rappresentassero dei fenomeni di reazione attiva, o d'incipiente rigenerazione per parte delle fibre muscolari, e che solo di tutto questo non si sia potuto avere, colla presenza delle figure cariocinetiche, la prova assoluta, per essere stata eseguita la sezione 16 ore dopo la morte.

Questo caso dimostra adunque che nell'uomo, come negli animali, quando si ha un'infezione del sangue per qualche piogeno (specialmente lo streptococco), si verifica nel miocardio la localizzazione di questo parassita, sia in forma diffusa, sia in forma di trombi dei vasi sanguigni, e che, di contro alla presenza dei parassiti, si verificano nella carne del cuore profonde alterazioni delle fibre muscolari e del connettivo interstiziale; alterazioni poi che sono più intense, in forma di vere zone necrotiche, attorno agli ammassi dei parassiti, più diffuse e meno intense, dove i parassiti stessi sono più disseminati e in quantità minore.

*Questo reperto adunque ripete quello da noi ottenuto negli animali, per le infezioni determinate con la iniezione degli streptococchi nel connettivo sottocutaneo e nel circolo.*

La sola differenza che troviamo fra gli animali e l'uomo, consiste nei fatti constati in quest'ultimo nei nuclei delle fibre muscolari, e che io inclino a ritenere per fenomeni attivi di reazione o di rigenerazione, resi incompletamente manifesti per una fissazione troppo tardiva.

---

Nel 2° caso si trattava di un giovanetto che da un mese soffriva di pericardite solida, la quale apparentemente non dava

di soverchio da pensare, e che invece morì all'improvviso, senza nessuna causa apprezzabile.

Alla sezione si trovava una pericardite solida classica, e per il lato del miocardio si poteva notare che le carni del cuore erano più scure e più resistenti al taglio.

Il microscopio, dopo applicati ripetutamente i metodi più idonei, non dimostrava in questo caso la presenza di parassiti; il che poteva facilmente prevedersi, datando la malattia da un mese circa. Invece erano di grande importanza le alterazioni morfologiche che si notarono nel miocardio. L'epicardio si continuava verso il cavo pericardiale in un ammasso d'essudato compatto, in gran parte amorfo, ma che dalle tracce più o meno indistinte che permanevano ancora, doveva ritenersi essere stato fibrino-purulento; tale essudato poi, che in grossezza arrivava a un dipresso ad $^1/_4$ di quella del miocardio, sembrava limitato dall'epicardio inspessito a cui facevano seguito le carni del cuore gravemente alterate.

Le fibre del cuore più vicine all'essudato erano addirittura irriconoscibili; in loro vece si trovava un connettivo calloso, poverissimo di nuclei, nel quale in molte sezioni non si rinveniva nemmeno un nucleo che conservasse le apparenze di quelli delle fibre muscolari. Dopo questa zona, che aveva una grossezza corrispondente in media alla sezione di 10 o 12 fibre muscolari, ne seguiva un'altra in cui le alterazioni erano minori, e nella quale le fibre muscolari apparivano, ora raggrinzate per scomparsa della sostanza contrattile, ora compresse dal connettivo interstiziale fortemente aumentato. Dopo tale zona, finalmente, ne seguiva un'altra in cui le fibre conservavano abbastanza la loro struttura normale, solo che erano considerevolmente impiccolite e ridotte di numero.

Diffuse a tutta la sezione, ma senza paragone più abbondanti fra la prima e la seconda zona suddescritte, esistevano poi numerose chiazze di un tessuto di granulazione, per lo più centrate attorno a piccoli vasi, costituite da un tessuto connettivo giovane disseminato da accumuli di leucociti. Tali chiazze poi in alcuni punti avevano sostituito così completa-

mente la struttura del cuore, che se l'obbiettivo cadeva su di esse, era assolutamente impossibile riconoscere il viscere.

Cosicchè si può concludere, che in questo caso la pericardite (qualunque ne fosse stata la causa specifica), aveva prodotto nel miocardio una lesione secondaria, per la quale un numero ben grande di elementi contrattili, nelle parti superficiali del cuore maggiore che nelle profonde, erano andati distrutti.

Tutto questo rassomigliava a quanto, in forma più acuta, più recente, fu osservato nel coniglio per inoculazione nel pericardio dello streptococco piogeno.

Bologna, 20 Agosto 1888.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XIII. N. 2.

Clinica medica di Torino (Direttore C. Bozzolo).

# SULLA NATURA CHIMICA E SULLA SIGNIFICAZIONE DIAGNOSTICA DEI SAPONI CONTENUTI NELLE FECCIE

OSSERVAZIONI

DEL DOTTOR
**MYA Giuseppe**
Assistente nella Clinica medica di Torino,
Docente di Patologia medica nella R. Università.

## I.

È cognizione relativamente antica nella medicina la presenza di sostanze grasse in quantità più o meno rilevante nelle materie fecali in casi di malattie del fegato, delle intestina; ma specialmente del pancreas; essa risale per lo meno sino a Bright e Brunner. Ma le nozioni precise a questo riguardo datano da questi ultimi anni e sono scarse.

Gehrardt (1) per il primo notò nelle feci scolorate degli itterici una quantità enorme di cristalli aghiformi radunati per lo più a covoni, che egli, basandosi unicamente sulla forma, ritenne formati da tirosina. Essendogli però rimasti dei dubbii al riguardo, fece riprendere lo studio dell'argomento dall'Oesterlein (2), il quale sottopose tali cristalli ad

(1) Gehrardt, *Zeitschrift f. klin. Medicin*, 1883, S. 78.
(2) Oesterlein, « Faeces bei Ikterus ». (*Mittheilungen aus der medicinischen Klinik zu Würzburg*, I Bd. 1885, S. 2).

un'analisi accurata e giunse alla conclusione, che essi erano non già formati da tirosina, sibbene da saponi magnesiaci. Le ragioni sulle quali si basa per ritenere che tali cristalli sono costituiti da saponi, sono specialmente le loro condizioni di solubilità. Essi sono infatti solubilissimi nell'alcool bollente, nell'alcool freddo e nell'acqua calda addizionati di un po' d'acido cloridrico. Sarebbero per contro insolubili nell'acqua fredda e calda, nell'etere e negli altri ordinarî solventi dei grassi. Tutto ciò, egli dice, depone per la natura saponacea di tali cristalli. Quanto alla presenza della magnesia quale base saponificante, egli si fonda unicamente su ragioni di analogia, avendo trovato, che fra i saponi da lui preparati, quelli che presentavano maggiori caratteri di affinità coi saponi fecali (astrazion fatta dalla solubilità nell'acqua) erano i saponi di magnesia.

Della natura dei cristalli nelle feci si occupò poi lo Stadelmann (1), il quale, al pari di Oesterlein, ne constatò la insolubilità nell'acqua e la solubilità nell'alcool caldo, e perciò li definì anch'esso quali saponi. Però egli, contrariamente ad Oesterlein, ritiene che tali saponi non siano magnesiaci, ma sodici; imperocchè, avendo ricercato il magnesio nelle ceneri di tali saponi, non potè dimostrarlo, bensì trovò quantità rilevanti di sodio (2). Quasi contemporaneamente F. Müller (3), in un lavoro importantissimo sull'assorbimento delle sostanze grasse per parte dell'intestino nell'itterizia, si occupò eziandio dei cristalli aghiformi grassosi anzidetti, e conchiuse che essi sono formati in parte da acidi grassi superiori liberi, in parte da saponi; i primi formerebbero per lo più cristalli più grossi ed aguzzi ed avrebbero un aspetto incurvato a mo' dello scafo di una penna; i secondi sarebbero più corti

(1) Stadelmann, « Fettkrystalle in den Faeces ». (*D. Archiv f. klin. med.*, Bd. XL, S. 372).

(2) È da notarsi però che quest'A. ammettendo come sodici i saponi fecali, non ne spiega la insolubilità nell'acqua, essendo, come ognuno sa, solubilissimi nell'acqua i comuni saponi, che sono per lo appunto sodici.

(3) F. Müller, « Untersuchungen über Ikterus ». (*Zeitschrift f. klin. Med.*, Bd. XII, S. 45).

e tozzi, meno aguzzi e più rettilinei; per lo più radunati a covoni. I cristalli di acidi fondono con facilità sulla fiamma, trasformandosi in goccioline adipose; quelli da saponi esigono per la fusione temperature più elevate; i primi si sciolgono nell'etere; i secondi non sono solubili in tale reagente, se prima non vengono assoggettati all'azione di un acido. Siccome i saponi fecali non sono solubili nell'acqua calda, essi sarebbero probabilmente saponi terrosi; non fece però analisi della base. Müller però non ritiene con Oesterlein che i saponi fecali siano esclusivamente magnesiaci; ma crede possano pur essere saponi di calce, che non sono solubili, fondandosi come Oesterlein su ragioni di analogia.

Ciò per quanto riguarda i caratteri chimici e morfologici dei cristalli grassosi delle feccie.

Quanto alla loro significazione clinica, riassumerò brevemente le opinioni dei varî autori, che si occuparono di tale argomento, senza seguire lo svolgimento storico delle idee.

Mentre alcuni, come il Nothnagel (1) e l'Ewald (2) non vorrebbero attribuire grande importanza alla presenza di tali cristalli, asserendo, che essi si possono riscontrare nelle feccie di individui normali (3), altri autori fanno notare la concomi-

---

(1) Nothnagel, *Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Darmes*. Berlin, 1884, S. 92-93.

(2) Ewald, « Klinik der Verdauungskrankheiten ». Zweite Auflage. Berlin, 1888, Bd. I, S. 144.

(3) In seguito ad ingestione abbondante di sostanze grasse, una certa quantità di queste passa nelle feccie in massima parte sotto forma di saponi ($^4/_5$); in piccola parte sotto forma di acidi grassi e di grassi naturali ($^1/_5$). Però a regime normale, non sorpassando cioè gli 84 gr., che figurano con un po' di larghezza nel bilancio organico dell'uomo sano, tutto il grasso può venire assorbito. Munk trovò, che somministrando 100 gr. di sego o lardo comune al cane di peso certo inferiore a quello dell'uomo medio e decisamente carnivoro, $^7/_8$ venivano assorbiti, e solo $^1/_8$ compariva nelle feccie. — Quindi noi possiamo ritenere, che, a regime normale, i cristalli di acidi grassi o saponi mancano nelle feccie; ed io non potei riscontrarli nei numerosi esami di feci normali con regime vario, che ho fatti con questo intento. Nelle questioni attinenti all'assorbimento dei grassi devesi tener conto altresì della qualità dei grassi. Pare che i grassi, il cui punto di fusione supera un certo grado, non vengono più assorbiti; così Munk trovò che la lanolina viene completamente re-

tanza della loro presenza con varie alterazioni degli organi addominali. Così lo Ziehl (1) li trovò abbondantissimi in un caso di cancro del pancreas con itterizia; il Sauter (2) in due casi analoghi; lo Stadelmann (3) in un caso gravissimo con ulcerazione diffusa dell'intestino, infiltrazione midollare della mucosa enterica e del miocardio, tumori midollari dei reni, infiammazione cronica della cistifellea, ecc.; ed egli ritiene, che in tali casi la presenza dei cristalli saponacei sia dovuta piuttosto alla difettosa secrezione del succo enterico ed all'impedito assorbimento del contenuto intestinale, che all'itterizia; e ritiene che ulteriori osservazioni possano dilucidare la questione, se piuttosto all'una che all'altra di tali condizioni sia da attribuirsi la loro abbondante formazione. Il Müller sopracitato ritiene, che essi parlino generalmente in favore di un difettoso assorbimento dei grassi per parte della mucosa intestinale, piuttostochè per malattie del pancreas, come vorrebbero gli antichi, avendoli egli trovati abbondanti specialmente in casi di steatorrea infantile e di malattie del peritoneo, con infiltrazione grave delle ghiandole mesenteriche (4).

Devo da ultimo riportare altre osservazioni relativamente antiche, nelle quali, sebbene per alcune non si parli ancora

---

spinta dall'intestino. L'olio abbondantemente introdotto a scopo curativo dà origine a pseudoliti fecali, che probabilmente sono saponi (Bernabei). Il fatto della limitazione dell'assorbimento dei grassi, mentre gl'idrati di carbonio e le sostanze albuminose vengono assorbiti, anche se ingesti in quantità eccedente la media, depone in favore della ipotesi di Hoppe-Seyler ed altri autori, che discuteremo in seguito, la quale ammette che tale assorbimento sia legato ad una funzione vitale dell'epitelio dei villi intestinali, e quindi suscettivo di esaurimento. — Ad ogni modo, nelle ricerche dei grassi nelle feccie, devesi tener conto delle possibilità di un'eccessiva ingestione e della qualità dei grassi. Ciò che non toglie alcun valore diagnostico alla loro ricerca.

(1) Ziehl, « Carcinom des Pankreas und Vrkommen von Fettkrystalle im Stuhlgang ». (*D. medic. Wochenschrift*, 1883, S. 538).

(2) Sauter, « Zwei Fälle von Carcinom des Pankreas ». Inaug. Dissertat. Citato da Ewald, loco citato.

(3) Stadelmann, loco cit.

(4) F. Müller, loco cit., S. 66.

di sostanze grasse, è lecito ad ogni modo l'ammettere, che si tratti di casi analoghi ai suddescritti. Una di queste è specialmente interessante per il mio studio, inquantochè concerne casi clinici analoghi a quello da me riferito.

Bamberger (1) osservò in due casi d'incompleta chiusura dell'intestino crasso una particolare modificazione delle masse fecali emesse a grandi intervalli. Esse erano completamente scolorate e con aspetto argilloso (*thonartig*), come nell'ittero da chiusura delle vie biliari, quantunque non esistesse alcun impedimento. « Io non sono in grado, dice il Clinico viennese, di spiegare questo fatto; forse dipende da diminuzione della secrezione o da uno svuotamento momentaneamente impedito per ragioni meccaniche ».

Nothnagel (2) osservò parecchi casi di feci, ch'egli chiama *acoliche senza ittero*: tutte avevano in comune di contenere molti cristalli di grasso (l'A. non ne precisa ulteriormente la natura). I soggetti in questione erano colpiti da svariate malattie: leucemia, cancro gastrico ed intestinale, catarri enterici specialmente in bambini. Ritornerò più tardi sulla spiegazione, che l'eminente clinico dà di questo fatto; per ora mi limito a far notare che in tutti i casi da lui descritti era lecito di pensare ad un mancato assorbimento dei grassi per lesione della porzione assorbente del tenue.

Volendo esprimere in poche parole i concetti dominanti riguardo alla composizione chimica ed alla significazione diagnostica dei cristalli grassi nelle feci, noi diremo che si ritiene in generale essere dessi formati in massima parte da saponi; si è però incerti intorno alla natura della base, che non venne sinora analizzata con esattezza e sarebbe calce, magnesia o soda a seconda dei varii autori.

Quanto alla loro significazione diagnostica, mentre alcuni

---

(1) Bamberger, « Die Krankheiten des chylopoetischen Systems ». (*Virchow's Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie*, Bd. VI).

(2) Nothnagel, loco cit., § 8, pag. 127. « Acholische Darmentleerungen ohne Ikterus ». — Vedi anche Jaksch, « Klinische Diagnostik innerer Krankheiten, etc. », Wien, 1887, pag. 166.

autori recenti ed accreditati ne mettono in dubbio qualsiasi valore, altri inclinano ad ammettere che depongano in favore di un difettoso o mancante assorbimento dei grassi; ma nessun caso esiste sinora nella letteratura, a mia conoscenza almeno, il quale dimostri tal fatto in modo inconcusso, essendochè i casi di Stadelmann e di Müller siano generalmente complessi, accompagnati da gravi disturbi generali (cancro, tubercolosi, stati marantici per varie cause) e non si possa quindi isolare il fatto dell'alterato assorbimento dei grassi da altri fattori apparentemente non meno importanti nella genesi dei saponi fecali.

Io quindi ritengo non privo di una certa importanza il contributo clinico che intendo portare in tale argomento, inquantochè esso mi valse a dilucidare i dubbî che restavano nel lato chimico della questione ed a chiarire esattamente la natura dei cristalli, per altra parte a mettere in evidenza l'importanza grande che essi hanno nella diagnosi di quel gruppo oscurissimo di malattie, che sono le dispepsie intestinali.

## II.

B. Luigia, tessitrice, d'anni 25. Coniugata. Domiciliata in Chieri (Piemonte). Stette nella Clinica medica generale dal 7 al 27 gennaio dell'anno 1888.

ANAMNESI. — Immune da labe gentilizia.

Menstruata per la prima volta a 17 anni; maritata a 18.

Tre parti con gravidanze regolari. Due figli sani: il terzo morto nel periodo della dentizione. L'ultimo parto avvenne nell'ottobre 1886.

Non sofferse alcuna malattia prima della presente.

Ebbe sempre eccellente appetito e le funzioni digestive si compiono sempre bene. Esclusa in modo assoluto la precedenza del tifo e di qualsiasi forma di malattia intestinale cronica.

Le sofferenze, per cui ricorre alla Clinica, datano da 17 mesi, vale a dire da un mese dopo l'ultimo parto. Nel mese a questo successivo stette perfettamente bene ed allattò il bambino. Poi avrebbe fatta un'indigestione di cibi pesanti, in seguito alla quale si stabilirono gl'incomodi, che più non cessarono. Nel giorno dello strapazzo gastrico ebbe vomito degli ingesti, cefalea, malessere ge-

nerale; i fenomeni generali cessarono, ma persistette per qualche mese il vomito degli ingesti, che si manifestava a circa quattro ore di distanza dai pasti e non si verificava più d'una volta al giorno. Questo fenomeno è ora cessato da circa un anno e solo avverte intercorrentemente qualche conato non seguìto da vomito. Unitamente al vomito, l'ammalata cominciò ad avvertire dei dolori localizzati principalmente all'epigastrio, irradiantisi anche al dorso e sensibili specialmente a due, tre ore di distanza dalla ingestione del cibo, e l'ammalata interrogata al proposito aggiunse « di qualsiasi sostanza alimentare », che per le sue condizioni di povertà, è principalmente costituita da cibi grossolani. Questi dolori costituiscono la sofferenza attualmente più molesta e tenace. Oltre ai dolori l'ammalata si accorse di un senso di guazzamento in corrispondenza della regione ombelicale, che si manifesta in qualsiasi ora della giornata, anche a digiuno; non sa dirci quando abbia avuto principio questo fenomeno. L'alvo è aperto; feci per lo più formate, non scibaliformi, di aspetto cinereo, anzi completamente incolore: non furono mai nere, nè mai ebbe vomito di sangue. Mai itterizia; mai febbre constatata; appetito conservato; stato generale quasi punto deteriorato. Nessuna cura efficace, compresa quella compiuta per 40 giorni nell'Ospedale di Chieri.

Stato presente (7 gennaio 88). — Peso Kgr. 58. — Costruzione scheletrica regolare. — Pannicolo adiposo abbondante discretamente. — Colorito sano: nessun indizio di colorito itterico o subitterrico. — Non si palpano glandule linfatiche indurate in nessuna parte del corpo.

Lingua pulita.

Nulla di anormale da parte dell'apparato respiratorio e circolatorio.

Fegato. — Nella parasternale destra dal margine superiore della $6^a$ C. all'arco impalpabile ed indolente.

Milza. — Non reperibile l'area splenica alla percussione, perchè occupata da una zona di timpanismo molto chiaro. Impalpabile.

Addome. — Piuttosto tumefatto, specialmente a spese dei due quadranti inferiori, dove la pelle è abbondantemente smagliata. Leggermente depresso l'epigastrio. All'ispezione si vedono di quando in quando disegnarsi sotto la cute delle tumefazioni mobili, le quali si producono anche per effetto di stimoli meccanici; si formano superiormente all'ombelico e si dirigono in basso ed obliquamente verso destra, dove scompaiono. Talora il fenomeno si produce in modo più rilevante, le tumefazioni in numero di 2 o 3 compaiono contemporaneamente al disopra e al disotto dell'ombelico, sono di dimensioni notevoli (quanto un uovo di tacchino), e durante i mo-

vimenti si avvertono dei rumori di gorgoglio, dovuti evidentemente a spostamento di liquido unitamente a gas. Essi non durano mai più di 1′ a 2′; e provocano all'ammalata dolori intensi.

Su tutta quanta la superficie addominale, ma specialmente nella regione sottoombelicale si provoca colla palpazione un distinto rumore di guazzamento, con timbro nettamente metallico. Questo guazzamento si ottiene in qualsiasi ora della giornata con intensità pressapoco uguale. Alla percussione si determina nella regione infraombelicale una zona irregolarmente globosa con timbro timpanico speciale molto grave, limitata in basso a circa 4 cm. dall'ombelico da un'ottusità che nelle parti laterali s'incurva in alto, in modo da assumere l'aspetto di una mezza luna a concavità superiore. Essendo l'ammalata in posizione eretta, la sede del guazzamento principale e della sottostante ottusità si sposta un po' in basso. In nessuna regione dell'addome, anche affondando profondamente le mani, si palpano tumori.

Nella urina nulla di particolare; all'infuori di una quantità piuttosto sensibile di indacano.

Stabilito il concetto di un'ectasia di qualche tratto del tubo gastroenterico, si passò all'esame diretto della funzione gastrica, per vedere se nel ventricolo si avesse a localizzare l'alterazione, e devo dire che per il risultato del primo esame inclinavo a questa idea.

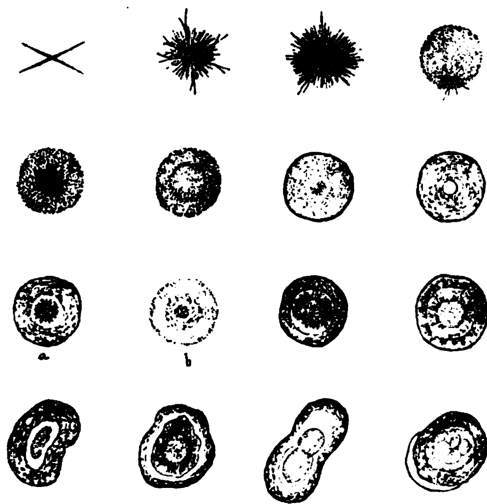
Introdotta la sonda a digiuno (a 12 ore di distanza dall'ultimo pasto), mentre il guazzamento era molto manifesto, si trovò che il ventricolo era perfettamente vuoto e l'acqua di lavatura uscì limpida com'era entrata. Il guazzamento non si modificò affatto per effetto di questa procedura. A 7 ore di distanza dalla somministrazione della razione di Leube lo stomaco si presentò pure perfettamente vuoto, addimostrando per tal modo integra la sua sufficienza meccanica, giusta le idee, che attualmente si posseggono a questo riguardo. — 3 ore dopo la somministrazione della stessa razione estrassi dal ventricolo dei residui alimentari digeriti quasi completamente, il cui filtrato diede una reazione dell'acido idroclorico manifesta, un grado di acidità fisiologico (corrispondente a gr. 0,19 di idrato sodico per 100) ed un contenuto abbondante di peptone e propeptone. Introducendo nel ventricolo una sonda ad apice metallico, quale si adopera per le applicazioni elettriche endogastriche, si giunse ad avvertirne la punta a circa 4 dita trasverse al disopra dell'ombelico. Dovettesi quindi conchiudere, che lo stomaco non era punto dilatato, giacchè la parte più declive della sua grande curvatura non giungeva all'ombelico; vale a dire si trovava parecchi centimetri al disopra del luogo, dove avveniva il diguazzamento,

che la funzionalità chimica e meccanica del ventricolo era integra. Il guazzamento doveva quindi attribuirsi all'ectasia di una porzione più bassa del tubo digerente, vale a dire dell'intestino.

Giunto a questo punto mi tornò alla mente lo scoloramento delle feccie denunciatomi dalla paziente; e pensai che questo sintomo potesse contribuire ad illuminarmi intorno alla sede dell'ectasia intestinale. Ma prima di procedere oltre nel lavorio diagnostico, mi sia permesso di soffermarmi alquanto sull'esame chimico e microscopico di dette feccie, essendo questo uno fra i principali scopi propostimi.

Quanto ai caratteri grossolani le feccie erano formate di dimensioni affatto normali, di quantità piuttosto abbondante (circa 300 gr. nelle 24 ore). Esse erano affatto scolorate; d'un grigiastro chiaro splendente; scarsamente fetide. Schiacciate sul portaoggetti si spiaccicano con perfetta regolarità.

All'esame microscopico si presentano costituite quasi totalmente da un'infinità di cristalli aghiformi, radunati per lo più a covoni, a stelle, di cui alcuni per il loro fitto aggrup-




*a* foco innalzato / *b* foco abbassato { Hartnack. oculare 8, obiettivo 8.

pamento simulano dei cristalli di leucina (V. Fig. annessa), unitamente a scarsi residui vegetali ed a pochissime fibre

muscolari. Nessun uovo di elminto (1). Siccome l'ammalata non era punto itterica e non esistevano altri sintomi di alterata funzione epatica, non riuscivo a spiegarmi lo scoloramento delle feccie. Ma non tardai a scoprire che desso era solo apparente; in realtà esse erano ricchissime del prodotto fisiologico della trasformazione intestinale dei pigmenti biliari, cioè della urobilina, che potei estrarre in quantità abbondantissima mercè l'alcool etilico acidificato e verificare facilmente mercè la fluorescenza del cloruro di zinco e l'indagine spettroscopica. Lo scoloramento era dunque solo apparente; e noi dobbiamo ammettere, appoggiandoci al nostro caso, che le feci cineree possono essere tali, perchè il pigmento fisiologico rimane mascherato da altre sostanze con aspetto biancastro; e quindi sarebbe erronea in tal caso l'appellazione di acoliche, che alcuni accordano senz'altro alle feci grigiastre.

Così il Nothnagel nei casi sopra riferiti di feci acoliche senza ittero, quantunque ammetta che la mescolanza di molto grasso possa fare impallidire le feci, aggiunge che non può menomamente dubitarsi che il colorito argilloso sia dovuto a mancanza di bile; egli però nei suoi casi non ha cercato nelle feci la presenza dell'urobilina e del relativo cromogeno. Lo scoloramento delle feccie nella maggior parte delle sue osservazioni non era duraturo, potendosi alternare scariche colorite e scolorite; anzi talora le deiezioni solide erano scolorite soltanto per un tratto, mentre il rimanente aveva la colorazione normale. In presenza della varietà dei casi egli non sa trovare alcuna spiegazione, e pensa, come Bamberger, ad un temporaneo impedimento, senza dare soverchio peso a questa ipotesi, anzi conchiude: *vielleicht bringen weitere Beobachtungen eine geklärte Auffassung.* A me pare che il mio caso spieghi chiaramente il fenomeno, avendo io dimostrato che i saponi mascherano il colore dovuto all'urobilina. Feci d'apparenza cretacea estratte con l'alcool acidificato contengono

(1) Dalle feccie non si estraggono traccie di glucosio ed appena debolissime traccie di sostanza albuminosa. La loro reazione è debolmente acida.

grandi quantità di urobilina; sottraendo il grasso all'alimentazione della paziente, come vedremo in appresso, le feci ridiventano brune per urobilina; ridiventano cineree, anzi cremose, somministrando abbondantemente i grassi. Nothnagel dice: i grassi non bastano a mascherare i pigmenti biliari e relativi prodotti di trasformazione, perchè feci contenenti molto grasso erano pur gialle o brune. Ma qui è questione più di qualità, che di quantità. Nothnagel a proposito delle sostanze grasse trovate nelle feccie, dice che talora si trovavano sotto forma di goccie, per lo più coll'aspetto di cristalli aghiformi, i quali presentavano le reazioni ordinarie del grasso, vale a dire si discioglievano nell'etere, ecc. Trovò sempre in quantità scarsa il grasso saponificato con calcio. Dunque non si trattava certo nella maggior parte dei casi di saponi che sono insolubili nell'etere. Ora sono le feci saponacee (casi di Stadelmann, Oesterlein, Müller), che si presentano sempre scolorate, anche senza essere acoliche, ciò che devesi all'aspetto bianchissimo, argentino dei saponi stessi, mentre i grassi ordinarii (olii, burro, sego, ecc.) sono trasparenti. Mescolando intimamente feci normali e saponi ottenuti dalle feccie della mia ammalata in proporzioni uguali, potei dar loro un aspetto affatto cinereo.

Con queste cognizioni è facile spiegare i fatti osservati da da Nothnagel e le variazioni di colore meglio che con temporanei impedimenti al deflusso biliare, così difficili a mettere in accordo coi dati clinici e fisiologici. Le variazioni delle sostanze grasse nel regime in simili casi d'impedito assorbimento sono quelle che variano l'aspetto delle feci; ed in uno stesso cilindro fecale l'appiccicarsi di molti saponi ad una porzione la scolorisce; mentre l'altro tratto rimane normalmente colorito. Ora in tutti i casi di Nothnagel, come già sopra facemmo rimarcare, doveva certo soffrire l'assorbimento dei grassi specialmente nel carcinoma intestinale e nel catarro diffuso.

A questo riguardo mi sia pure permesso di accennare ad un'opinione di Müller, il quale asserisce che il colorito delle

feci si deve in prima linea alla natura dell'alimento, inquantochè mentre le feccie di un sano con regime latteo sono giallochiare, quantunque contengano pimmenti biliari modificati, quelle di un itterico a dieta carnea sono nere, quantunque manchi la bile. Ciò è vero; ma deve intendersi nel senso, che il potere cromogeno dell'urobilina, pigmento normale delle feccie, con facilità viene coperto da altre sostanze con colorito diverso.

Avevo quindi a che fare con feci dell'apparenza di quelle studiate chimicamente da Oesterlein, Stadelmann e Müller, colla differenza che queste provenivano da un'ammalata non affetta da itterizia, cirrosi epatica, tubercolosi o carcinomatosi delle ghiandole mesenteriche e della mucosa intestinale; ma semplicemente da una grave ectasia intestinale con effetto di dispepsia e senza disturbi generali di entità. Volendo controllare e sopprimere possibilmente i dubbî lasciatimi dalle pubblicazioni dei predetti autori, raccolsi ingenti quantità di materiale per l'analisi chimica, di cui riassumo in poche parole il risultato.

La materia biancastra costituente le feci nella loro quasi totalità di apparenza untuosa è insolubile nell'acqua, nell'etere, nel cloroformio; quasi completamente insolubile nell'alcole etilico a freddo, è invece solubilissima nell'alcole bollente. Ricorsi a questo solvente per la preparazione e la purificazione della sostanza in questione. Vale a dire esaurii ripetutamente con alcool bollente le materie fecali su filtro; e raccolto l'alcool, si depose col raffreddamento una grande quantità di cristalli biancastri, colla medesima forma di quelli trovati nelle feccie. Questi cristalli vennero quindi purificati con successive cristallizzazioni nell'alcool, sino a che perdettero completamente qualsiasi reminiscenza di odore fecale e l'alcool sovrastante col raffreddamento si presentò affatto incoloro. La soluzione alcoolica di questa sostanza arrossa la carta di tornasole. La materia così purificata venne quindi essiccata sino a peso costante, lasciandola per lungo tempo entro vaso grande pieno di calce caustica.

*Temperatura di fusione.* — Comincia a dare indizio di fusione a 72° C; la maggior parte è fusa fra 85° ed 88° C; rimane sempre un leggerissimo residuo infusibile anche a T più elevate (sali inorganici?). Questa materia sperimentata opportunamente alla saponificazione non dà glicerina.

Dal sapone prodotto trattato con acido cloridrico si estraggono acidi grassi (riconoscibili facilmente per le loro condizioni di solubilità) che fondono a 61° e si solidificano a 55°. Dalla sostanza fatta bollire con acido cloridrico si separano parimenti degli acidi grassi, che fondono come i precedenti. Dal liquido acido cristallizza del cloruro di sodio (il sodio venne anche identificato col piro antimoniato acido di potassio). Questo fu raccolto e pesato e si trovò che la materia in questione conteneva circa il 4 % di sodio (1). Non si trovano nelle ceneri di questa sostanza nè calcio, nè magnesio e traccie appena dubbie di potassio.

I cristalli fecali nel mio caso non erano dunque:

1° formati da grassi propriamente detti (eteri salini della glicerina cogli acidi grassi) perchè colla saponificazione eseguita colla calce non si ottenne la benchè menoma traccia di glicerina.

2° formati da acidi grassi liberi per la temperatura di fusione più elevata di quella dei comuni acidi grassi (stearico, palmitico ed oleico).

Rimaneva quale unica ipotesi che fossero saponi di sodio. Ma due fatti rimanevano inesplicati:

1° L'insolubilità nell'acqua specialmente a caldo, sapendosi che gli ordinari saponi alcalini sono in questa discretamente solubili (1 : 10 $H_2O$ a 100°; 1 : 50 $H_2O$ a freddo).

2° Il contenuto in sodio inferiore circa della metà a quello di un ordinario sapone di soda.

La spiegazione di questo fatto mi venne data, scorrendo i●

---

(1) La determinazione esatta qualitativa e quantitativa della base venne fatta dal Prof. Paolo Tassinari della R. Università di Pisa, al quale debbo esprimere la mia viva riconoscenza per gli utili consigli, che volle darmi in questa ed altre mie analoghe ricerche.

trattati principali di chimica, dove è detto che i saponi possono essere acidi e neutri. Questa cognizione data sino dai primi lavori di Chevreul (1) sulla saponificazione, il quale aveva dato ai saponi acidi il nome di *sur-savons*, e indicato che la condizione di loro formazione è il lasciare a sè una soluzione di sapone ordinario in moltissima acqua per lungo tempo. Della esistenza dei saponi acidi, ammessa da tutti i chimici non tennero conto alcuno gli Autori che si occuparono dei saponi fecali.

Nel trattato di Liebig (2) a proposito degli stearati, dei margarati e degli oleati si distinguono i sali neutri dai sali acidi: sotto la rubrica: « stearato acido di soda (pag. 534) è accennato che esso si forma disciogliendo 1 parte di stearato neutro in 2000 parti di acqua bollente; il sale, che si precipita col raffreddamento, si discioglie quindi nell'alcool bollente. La sua soluzione alcoolica arrossa la carta di tornasole. A proposito dello stearato neutro potassico egli dice: una soluzione satura di questo sale in 100 p. di acqua bollente si decompone in parte col raffreddamento, cedendo all'acqua $^{1}/_{4}$ della sua base e precipitando una mescolanza cristallizzata di sale acido e sale neutro; coll'impiego di una maggior quantità di acqua la decomposizione del sale neutro è completa. Trattando questo sale con 1000 p. di acqua la metà della potassa resta in dissoluzione e tutto l'acido stearico precipita allo stato di stearato acido di potassio. Lo stesso allo incirca egli ripete a proposito degli oleati alcalini, dove si dice che l'oleato acido è insolubile nell'acqua, solubile facilmente nell'alcool specialmente a caldo. Tutti gli acidi, anche l'acido carbonico decompongono l'oleato neutro, separando dell'acido oleico o dell'oleato acido.

Gehrardt (chimico) (3) nel capitolo sugli oleati e sugli

(1) Chevreul, *Annales de Chimie*. Prima serie, tomo 88 e seg.

(2) Liebig, « Traité de Chimie organique ». Bruxelles, 1843, pag. 529, 534, 549, 552.

(3) Gehrardt, « Traité de Chimie organique ». Paris 1854, Tome deuxième, pag. 812, 859, 864.

stearati (pag. 552) parla esiandio di sali acidi e neutri. Gli oleati a eccesso di acido sono insolubili nell'acqua (859). Gli stearati neutri alcalini si sciolgono in una piccola quantità di acqua. Gli stearati acidi sono insolubili nell'acqua; solubilissimi nell'alcool a caldo. L'acido stearico ha una gran tendenza a formare dei sali acidi; basta allungare con acqua la soluzione degli stearati neutri a base di alcali, perchè si precipitino i bistearati sotto forma di scagliette brillanti, dotati d'uno splendore argentino, senza odore e dolci al tatto.

Kolbe (1) ammettè pure lo stearato acido di potassio e sodio; parlando di quest'ultimo dice che forma una polvere bianca priva di odore e sapore, insolubile nell'acqua, facilmente solubile nell'alcool caldo. La sua soluzione alcoolica arrossa la carta di tornasole (p. 967).

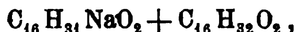
Gmelin (2), Beilstein (3), Fehling (4), oltre agli oleati ed agli stearati, ammettono pure i palmitati acidi, di cui gli autori succitati non parlano e dànno la seguente formola:

Palmitato neutro



$$C_{16}H_{31}NaO_2.$$

Palmitato acido



$$C_{16}H_{31}NaO_2 + C_{16}H_{32}O_2,$$

formole applicabili agli stearati (5).

Dalle citazioni dei suddetti Autori risulta che le proprietà dei cosidetti saponi acidi di soda collimano perfettamente colle

---

(1) Kolbe, Enciclopedia chimica di Otto-Graham. « Lehrbuch der organischen Chemie », Bd. I, Braunschweig, 1854, S. 964, 967.

(2) Gmelin, « Handbuch der organischen Chemie ». Heidelberg 1886, Viertes Band, pag. 1530.

(3) Beilstein, « Handbuch der organischen Chemie ». Hamburg und Leipzig 1885. Zweite Auflage. Bd. I, S. 419, 421.

(4) Fehling, « Handwörterbuch der Chemie ». Braunschweig 1886, pag. 1119.

(5) Come risulta dalla formola riportata, i saponi acidi non devono considerarsi quali sali acidi nel senso di quelli derivati dagli acidi con più atomi d'idrogeno sostituibili, quali il solforico, il fosforico, ecc.; ma piuttosto come aggregazioni molecolari di acidi grassi e di saponi neutri. Ad ogni modo, non essendo la questione peranco risolta, ho preferito chiamarli cosidetti saponi acidi per nulla compromettere.

proprietà dei saponi, che io estrassi dalle feci della mia paziente: insolubilità nell'acqua, facile solubilità nell'alcole bollente; arrossamento della carta di tornasole per parte della soluzione alcoolica; contenuto in sodio uguale incirca alla metà di quello dei saponi neutri; punto di fusione intermedio a quello dei saponi neutri e degli acidi grassi liberi. Io non esitai quindi a qualificare come tali i saponi fecali in questione, spiegandomi in tal modo le apparenti contraddizioni degli Autori precedenti; e ritengo che di uguale natura fossero probabilmente quelli descritti da Oesterlein, Müller e Stadelmann. In qual modo essi si formino nel tubo intestinale non è difficile il concepire; ma prima di affrontare tale quesito fisiologico, mi sia permesso di procedere nell'analisi clinica del caso che ho descritto.

Io avevo dunque a che fare con un caso di ectasia di una porzione dell'intestino, nella quale i grassi venivano costantemente respinti dall'economia sotto forma di saponi acidi; dove in poche parole non avveniva l'assorbimento dei grassi. Era dunque colpita dall'ectasia la porzione del tenue, che è deputata a tale assorbimento; l'ectasia e la lesione anatomica concomitante avevano abolito tale funzione: mi era logico conchiudere che l'assorbimento delle sostanze grasse è legato principalmente ed indissolubilmente all'integrità anatomica e fisiologica della porzione villosa, cioè superiore del tenue; e con ciò potevo recare un po' di luce nella parte teorica cotanto studiata di tale funzione. È necessario però ragionare un po' più addentro in tale questione.

Le teorie che riguardano l'assorbimento dei grassi sono essenzialmente tre (1):

1° I grassi emulsionati dalla bile e dal succo pancreatico, in parte saponificati dal succo pancreatico vengono vuoi come finissima emulsione di grassi propriamente detti, vuoi come saponi, vuoi come acidi grassi assorbiti attraverso la mem-

(1) Queste tre teorie sono diffusamente descritte nel trattato di Ewald succitato, capitolo XI, pag. 164.

brana epiteliale dei villi intestinali per un'azione meccanica favorita da varie circostanze: *a*) poricanali della lamella che riveste la porzione interna delle cellule epiteliali; *b*) azione osmogena degli acidi biliari (esperienza di Wistinghansen).

2° Il grasso sotto forma di goccioline viene trasportato dai corpuscoli linfatici nell'interno del villo, quindi nei vasi linfatici (Zawarykin e Wiedersheim).

3° L'assorbimento e la digestione dei grassi sotto qualunque forma è determinata in prima linea da combinazioni chimiche prodotte da una funzione vitale delle cellule epiteliali, che tappezzano il villo intestinale; tale cellula rimane essa stessa per effetto di tale funzione modificata e continuamente usata (Hoppe-Seyler) (1).

Fra queste teorie l'ultima è quella che offre per sè le maggiori probabilità; essa porge un validissimo contributo a quella dottrina della digestione gastro-enterica, che va facendosi faticosamente strada attraverso alle diligenti indagini dei migliori osservatori, e tende a dimostrare che la mucosa dell'apparato digerente non è semplicemente attraversata dai prodotti di elaborazione degli alimenti per parte dei succhi digestivi, ma è un laboratorio attivissimo, dove la mercè di attività chimiche, inerenti alla vitalità dell'epitelio, le sostanze alimentari già chimificate o chilificate subiscono delle modificazioni ulteriori, che le rendono più facilmente assorbibili ed assimilabili.

L'osservazione clinica da me riferita parmi deponga in favore della teoria di Hoppe-Seyler e le porti anzi un valido conforto. Nel nostro caso infatti si può escludere con piena ragionevolezza una alterazione nella secrezione della bile. Nessun indizio di itterizia: abbondanza di urobilina nelle feccie. Parimenti nulla accennerebbe ad un' alterazione della funzione del pancreas.

---

(1) Cfr. a questo riguardo i trattati di fisiologia più recenti e segnatamente il Landois, « Lehrbuch der Physiologie des Menschen ». Sesta edizione. Vienna e Lipsia 1888, § 193, pag. 374. Zweite Abtheilung.

Prescindendo dal reperto obiettivo perfettamente negativo, per quanto concerne l'esistenza di qualche tumefazione profonda in corrispondenza della regione sopraombelicale (cisti, tumori, ecc.), la prova della funzionalità del succo pancreatico col salolo riuscì normale; dopo circa 25' dall'ingestione di questo medicamento, trovai le prime traccie di acido salicilico nell'urina, prova, che esso si sdoppiava rapidamente. Del resto, non volendo accordare soverchio valore a questo esame, l'analisi chimica delle feccie confermerebbe l'integrità del pancreas; poichè i grassi si trovano nelle feccie non già integri (allo stato di gliceridi); ma saponificati. Estraendo le feccie con solo etere, o etere ed alcool in parti uguali, non ottenni che traccie insignificanti di grassi propriamente detti. Ciò proverebbe che la funzione pancreatica, almeno per quanto concerne lo sdoppiamento dei grassi in acidi grassi e glicerina (Bernard) si compieva nel nostro caso normalmente. — Esclusa dunque una partecipazione da parte di qualche lesione del fegato e del pancreas, che dovevamo ritenere siccome normali, il mancato assorbimento dei grassi rimane tutto a carico dell'intestino dilatato. Data la dilatazione, la cui esistenza pei reperti obiettivi è indiscutibile, possiamo noi sospettare un'alterazione dell'epitelio? L'anatomia patologica delle ectasie di simile porzione dell'intestino è assai povera; nella letteratura medica non ho trovato nulla di essenziale a tale riguardo; ma a questo proposito ci soccorrono le conoscenze anatomo-patologiche sull'ectasia gastrica. Per quanto limitate siano anche queste, ad ogni modo noi sappiamo che l'ectasia ha spesso per risultato l'ipertrofia della tonaca muscolare ed alterazioni del rivestimento epiteliale di varia natura. Così Ewald (1) dice a proposito dell'anatomia patologica della gastrectasia che la mucosa gastrica presenta spesso uno stato catarrale; nella dilatazione ipertrofica si ha spesso «*l'état mammelloné*»; in molti casi essa è liscia ed assottigliata. — Nel nostro caso l'ectasia era rilevante; esisteva certo l'ipertrofia compensatrice

(1) Ewald, loco cit., vol. II, pag. 115.

della muscolare rivelata dalle valide e dolorose contrazioni, che si disegnavano spontaneamente al disotto dei segmenti addominali; riferendoci a ragioni di analogia, è lecito il pensare che nella porzione ectasica anche la mucosa avesse subito alterazioni anatomiche, perquanto non possiamo precisarne la natura (1). La conoscenza della causa dell'ectasia sarebbe stata preziosa; ma a questo riguardo anamnesi ed esame ci lasciano nella dubbiezza. Ad ogni modo fra le cause dell'ectasia possiamo certo escludere le neoformazioni maligne, con esito di stenosi per lo stato generale buono della paziente, che si trova ancora presentemente a 10 mesi di distanza dall'epoca in cui la studiai, nelle condizioni del gennaio; escludo (però con minore assolutezza) le neoformazioni benigne (papillomi, lipomi) per la mancanza di tumefazioni palpabili attraverso ai tegumenti. Non credo parimenti possibile la produzione di un ectasia intestinale per effetto di atonia progressiva della muscolatura, consecutiva a dispepsia, analogamente a quanto si verifica nello stomaco, perchè nell' intestino le condizioni anatomiche sono diverse; il lume è pressochè costante in tutte le sezioni del tenue, e non si ha, come nello stomaco il brusco passaggio da un'ampia cavità ad un cingolo ristretto, e chiuso durante un certo periodo della digestione. D'altra parte le valide contrazioni, ed i forti rumori spontanei da spostamento

---

(1) Gli autori che studiarono più da vicino le alterazioni anatomiche dell'intestino si occuparono principalmente delle modificazioni dei plessi nervosi e della tonaca muscolare; poco dell'epitelio. Ciò, che si spiega per la rapida sua mortificazione postmortale. Ho confrontato nell'intento di avere utili schiarimenti per lo studio del mio caso, i lavori di Scheimpflug (*Zeitschrift f. klinische Medic.*, Bd. IX, pag. 40 e 152), di Herczel (*Zeitschrift für klin. Medic.*, Bd. XI, pag. 321), di Nothnagel, « Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Darmes », Berlin 1884); ma non ho trovato nulla di applicabile al mio caso all'infuori della facile atrofia dell'epitelio intestinale (Nothnagel, Scheimpflug), e della natura dell'ipertrofia della muscolare conseguente a stenosi dell'intestino prodotta sperimentalmente (Herczel). I lavori di Sasaki e Blaschko, che si riferiscono all'atrofia dell'intestino consecutiva a malattia dei plessi nervosi e con esito letale, non hanno evidentemente nulla a che fare col caso mio.

di liquido parlano chiaramente in favore di una stenosi. Non crederei quindi infondata la diagnosi di stenosi cicatriziale, dovuta a pregressa ulcera catarrale o peptica, per la quale deporrebbero: 1° il vomito iniziale, poi scomparso per l'ipertrofia compensatrice della muscolare a monte del punto stenosato, che vale a cacciare tutto il contenuto intestinale attraverso il punto ristretto; 2° i dolori vivissimi, che la donna risentì sin dal principio della malattia e che andarono gradatamente scemando. Nonostante la stenosi le scariche si presentano regolari e formate, perchè, essendo la stenosi e l'ectasia situate molto in alto, il contenuto intestinale passa continuamente attraverso al punto ristretto, specialmente durante le contrazioni, che intervengono ad accessi; e nelle sezioni inferiori le feccie si consolidano e le deiezioni avvengono come nella norma.

Avendo dunque riguardo alla causa probabile (ulcera dapprima e poi cicatrice) alle analoghe lesioni del ventricolo, si può con piena ragionevolezza ammettere che all'ectasia si accompagni nella nostra donna un'alterazione dell'epitelio della porzione villosa del tenue. A quella guisa dunque che nell'ectasia gastrica resta offesa principalmente la digestione delle sostanze amilacee, nell'ectasia della porzione assorbente del tenue ($^1/_4$ superiore all'incirca) resta soppressa la digestione dei grassi, il che rende probabile che in tale funzione il succo pancreatico e la bile non abbiano che una funzione secondaria. In tutti i casi riferiti dagli Autori, compresi quelli di malattie del pancreas, coesisteva certamente un'alterazione della porzione assorbente del tenue.

Quanto al modo di produzione dei saponi acidi, bisogna rammentarsi anzitutto, che la ricchezza in alcali del contenuto della porzione assorbente del tenue è scarso: così il Munk (1) trovò, che somministrando i grassi con una certa abbondanza,

(1) Munk, « Die Resorption der Fettsäuren, ihr Schicksal un ihre Verwerthung im Organismus ». (*Du-Bois' Archiv.* 1878, S. 371). — Lo stesso, « Zur Lehre von der Resorption, Bildung und Ablagerung der Fette im Thierkörper ». (*Virchow's Archiv.*, Bd. 98, S. 407).

l'alcali disponibile (proveniente principalmente dalla bile e dal succo pancreatico) è insufficiente a saponificare completamente gli acidi grassi, che si formano: quindi, accumulandosi poco a poco questi nella porzione dilatata dell'intestino, è difficile vi trovino una quantità tale di alcali da trasformarsi in saponi neutri. D'altra parte i saponi neutri in un eccesso di acqua si trasformano con tutta facilità in saponi acidi (v. sopra le citazioni chimiche); tale trasformazione viene poi anche favorita dall'intervento dell'anidride carbonica; ora nella sacca intestinale i saponi trovano sempre un abbondante quantità di acqua, come risulta dal forte guazzamento, che in ogni ora si può produrre agitando l'addome; e, se anche l'alcali fu sufficiente per la formazione dei saponi neutri, facilmente questi, perdendo parte dell'alcali, si trasformano in saponi acidi, trasformazione, che viene favorita dall'anidride carbonica, gas fisiologico dell'intestino, e che nel nostro caso doveva essere certamente abbondante per le fermentazioni esagerate producentisi nell'interno della enteroectasia.

Terminerò col resoconto di alcune altre osservazioni, che eseguii nella ammalata, e che mi paiono di un certo interesse.

Volendo confermare indirettamente la mancanza dell'assorbimento dei grassi, ho istituito alcune esperienze sull'influenza della dieta, che hanno anche una portata non indifferente nella terapia del caso.

Prescrissi all'ammalata un regime dal quale fossero esclusi i grassi in modo assoluto: — pane gr. 500, carne magra e sgrassata gr. 150, minestra di riso cotta in brodo senza condimento di grasso gr. 300, caffè gr. 300, vino centilitri 20.

Il regime comincia il giorno 17 gennaio; ed il giorno 18 le feci cominciano ad assumere una tinta leggermente brunastra; però una eliminazione sempre decrescente di saponi si ha sino al giorno 22, in cui non si poterono più ricavare traccie di saponi dalle feccie; e queste presentarono una colorazione affatto normale. — Fatto notevole: in questo periodo l'ammalata accusò un notevole miglioramento e si ebbe altresì una diminuzione nel guazzamento.

Il giorno 23 prescrivo una dieta composta di: pane gr. 250, carne con grasso gr. 150, minestra ordinaria piuttosto grassa gr. 600, latte gr. 1000, vino centilitri 20.

L'ammalata si lagna subito di vivi dolori, di peso durante la digestione; le feccie il giorno 24 riprendono il solito aspetto, anzi il giorno 26 coll'accrescimento delle sofferenze soggettive, si hanno 3 scariche diarroiche con aspetto cremoso. Il giorno dopo i dolori sono intensissimi, il guazzamento esteso e si manifesta vomito. Questi dati confermano evidentemente i risultati dell'analisi chimica e mi pare abbiano una certa importanza nello stabilire quale esser debba il regime dietetico in affezioni di questa natura. Io ho riportato un caso tipico di malattia intestinale, nella quale per effetto di una dilatazione avvenuta nel tratto assorbente del tenue, le sostanze grasse venivano respinte dall'economia sotto forma di saponi acidi insolubili; ma si dànno nella pratica dei casi oscuri di dispepsia intestinale, nei quali solo un accurato esame chimico e microscopico delle feccie può darci qualche barlume sulla natura della lesione e sull'opportuno trattamento.

Il Prof. Bozzolo m'incaricò spesso dell'esame chimico e microscopico delle feccie di alcuni casi spettanti alla sua pratica consultiva, nei quali esistevano subiettivamente disturbi dispeptici, riferiti per lo più alla funzione gastrica, in cui l'esame di tale funzione era affatto negativo, e nelle feccie si erano riscontrati abbondanti cristalli di saponi e di acidi grassi indipendentemente da un'eccessiva ingestione di tali sostanze. Era naturale il pensare ad una speciale dispepsia intestinale sostenuta da un'alterazione funzionale dell'epitelio assorbente del tenue con difficile assorbimento dei grassi. In tali casi associati per lo più a diarrea, sono convinto che un regime latteo avrebbe, come nel caso descritto, portato svantaggio agli ammalati; e del resto si sa comunemente che alcuni casi di diarrea vengono peggiorati da tale regime. Quindi un'assoluta proscrizione dei grassi in genere e del latte in ispecie è la conseguenza che sgorga dall'esame delle feci in tali casi; ed essa difatti giova ai pazienti.

Per contro vi sono altri casi di diarrea sostenuta da fermentazioni eccessive degli albuminoidi o degli idrati di carbonio, in cui il regime latteo è indicatissimo. È da sperare che in un tempo non lontano i progressi della fisiologia ci mettano in grado di dirigerci con maggiore sicurezza in questo pelago oscuro; ma intanto, volendo servirci dei pochissimi dati più sicuri, è certo che la ricerca dei cristalli di grasso può fornire degli utili schiarimenti in quest'ordine di idee.

Credo inutile l'aggiungere che l'enteroclisi dimostrò la perfetta integrità del crasso, ed il liquido potè spingersi liberamente ed abbondantemente (3 litri) sino al ceco. Sarebbe rimarchevole nel nostro caso l'integrità del pannicolo adiposo, nonostante la mancanza di assorbimento dei grassi, quando le nozioni che possediamo sull'adipogenesi non ci permettessero di spiegare facilmente la cosa.

Da ultimo farò risultare io stesso una piccola lacuna nello studio del caso: vale a dire la mancanza del bilancio fra i grassi ingesti e i grassi eliminati, studio utile per precisare il grado di mancato assorbimento. È certo che i grassi erano in massima parte respinti; forse totalmente; poichè le feci abbondanti erano formate si può dire quasi interamente dai saponi. La pusillanimità della paziente, che fuggì dalla Clinica per tema di un'operazione (laparotomia), di cui si era ventilata l'idea in sua presenza, m'impedì di condurre a termine una serie di ricerche già iniziate a questo scopo.

Ad ogni modo, le osservazioni precedentemente praticate mi mettono in grado di conchiudere quanto segue:

1° Nella ectasia della porzione assorbente del tenue con integrità della secrezione biliare e pancreatica, resta soppresso quasi totalmente l'assorbimento delle sostanze grasse, pur mantenendosi integro l'assorbimento delle altre sostanze alimentari (albuminoidi e idrati di carbonio).

2° I grassi si possono trovare nelle feccie allo stato dei cosidetti saponi acidi di sodio, facili a riconoscersi per le loro condizioni di solubilità e per la forma, che ricorda i cristalli di tirosina non solo, ma anche di leucina.

3° In questi casi le feci non sono punto acoliche, ma solo apparentemente scolorite per l'aspetto biancastro che loro conferiscono i detti saponi.

4° La presenza di abbondanti quantità di questi saponi nelle feccie, esclusa l'ingestione eccessiva di sostanze grasse, può quindi deporre per un'alterazione passeggiera o permanente dell'epitelio assorbente.

5° L'insolubilità dei saponi acidi, che in tali casi si producono, è una condizione che aggrava le difficoltà dell'assorbimento delle sostanze grasse.

6° La soppressione dei grassi nell'alimentazione non solo ritorna alle feci l'apparenza consueta; ma migliora altresì in modo notevole le condizioni del paziente.

7° La ricerca dei grassi nelle feccie cogli esami chimici e microscopici è in grado di darci qualche schiarimento sulla natura ed il trattamento di alcune forme di dispepsia intestinale.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XIII. N. 3.

# SULLA CIRCOLAZIONE DEL SANGUE NEL FEGATO

## RICERCHE

DEI PROFESSORI

Giorgio RATTONE dell'Università di Parma.

Casimiro MONDINO dell'Università di Palermo.

(Tav. I).

## PARTE SECONDA

### § 1°.

**Dei supposti vasi nutrizi forniti dall'arteria epatica alle sue proprie pareti, alle vene sopraepatiche ed alle diramazioni portali.**

Glisson quantunque a chiare note asserisca che l'arteria epatica si chiama tale a motivo dei vasi e non del parenchima dell'organo, non esprime poi categoricamente se l'arteria fornisca dei rami alle sue proprie pareti. Bianchi vagamente scrive che l'arteria epatica si distribuisce a tutti i vasi del fegato, ed in pari modo confermano il fatto Walther e Mappes.

Kiernan nel suo lavoro più volte afferma, ma però sempre in termini generici, che i rami dell'arteria epatica si distribuiscono nelle pareti dell'arteria stessa. Leggendo la monografia del Kiernan si trova bensì formulata l'asserzione che le branche dell'arteria epatica si ramificano alle proprie pareti, ma l'asserto non viene appoggiato nè da una descrizione al proposito, nè dalle figure annesse al lavoro: pare che il

fatto venisse ammesso in omaggio alle idee che si avevano sulla struttura generale delle arterie.

Krukenberg non tiene parola al proposito.

Theile parimenti scrive che l'arteria epatica provvede rami alle sue pareti, ma parimenti non dimostra il fatto. Kölliker, Cohnheim e Litten si riportano alla opinione di Kiernan e di Theile, che noi troviamo poi ripetuta da quasi tutti i trattatisti.

Ora noi abbiamo rivolta la nostra attenzione alla ricerca di quei rami nutrizi che vennero descritti nelle pareti dell'arteria epatica. Premettiamo per questo, come per gli altri vasi sanguigni del fegato, che l'osservazione esclusivamente concerne il decorso intraglandolare.

Abbiamo studiato la questione sia servendoci di pezzi di fegato fresco e sezionato previo congelamento, sia servendoci di pezzi di fegato conservati nei vari liquidi adatti, sia essenzialmente servendoci di fegati nei quali si era ottenuta l'iniezione arteriosa spingendo direttamente la massa nell'arteria epatica, ovvero nella stessa aorta, previa allacciatura del tratto sottostante all'origine del tripode celiaco. Noi praticavamo ora nell'uno, ora nell'altro modo, secondo che il calibro dei vasi, nei vari animali, ci permetteva o no di introdurre la canula da iniezione nel tronco dell'arteria epatica.

Per lo scopo che ci eravamo prefissi, non importava il limitare i territori vascolari, quindi noi ci servivamo di abbondante quantità di iniezione, sì da aversi un completo riempimento di tutti i vasi del fegato. Sezionato questo, noi avevamo una ricca ed uniforme iniezione dei capillari tutti degli acini epatici, e dei numerosi vasi che l'arteria provvede ai canalicoli biliari.

La ricca vascolarizzazione di questi, nei casi di complete iniezioni, come aveva osservato Kiernan, potrebbe indurre nell'errore di prendere i canalicoli biliari stessi per arterie iniettate (1).

(1) Kiernan, l. c. « that is so far being the case that when the arteries are well injected, the larger ducts, from the extreme vascularity of their coats, may be mistaken for the injected arteries ».

Se non avvennero stravasi e se la massa d'iniezione non diffonde, noi riteniamo impossibile il commettere questo errore, tanto è caratteristica la irrorazione delle vie biliari. Or bene, assolutamente non ci occorse mai di osservare vasa-vasorum nelle pareti dell'arteria, e ci riesce difficile il comprendere come Kiernan abbia descritto dei vasi nutrizi nelle pareti arteriose, a meno che egli non sia per avventura caduto in quel fallo che voleva evitare.

Altri potrebbe muoverci l'obbiezione che le nostre iniezioni siano state incomplete; noi risponderemo che tale non è a ritenersi la cosa, perchè esse dimostrano una ricca replezione dei vasi che l'arteria fornisce alle vie biliari, agli acini epatici; mal si comprenderebbe questo costante reperto di abbondante iniezione in dati tratti e di assoluta mancanza in dati altri, in una stessa sezione microscopica.

In seguito al risultato dell'esame di pezzi iniettati e di quelli non iniettati, noi concludiamo che l'arteria epatica nell'interno del fegato non provvede vasi nutrizi alle sue pareti.

---

Quelli stessi autori che parlarono di vasi nutrizi nelle pareti dell'arteria epatica li ammettono nelle pareti delle vene sopraepatiche. Se Glisson, Bianchi, Walther e Mappes non formulano la cosa in termini precisi, Kiernan (1) all'opposto chiaramente dice che nei condotti epatici venosi e nella fissura della vena cava inferiore, si staccano delle piccole arterie dalle fissnre interlobulari, le quali vanno a ramificarsi nelle pareti delle vene sopraepatiche e della vena cava inferiore.

Cohnheim e Litten ammettono pure questi vasi nutrizi delle vene sopraepatiche e mediante una parentesi ne attribuiscono la descrizione al Theile, il quale non ne parla. La

---

(1) Kiernan, l. c. « In the hepatic venous canal and in the fissur of the inferior cava, small arteries issue from the interlobular fissures, and ramify in the coats of the hepatic veins and inferior cava ».

maggioranza degli autori però passa sotto silenzio questi vasi nutrizi delle vene sopraepatiche, anzi alcuni, come il Cruveilhier (1), dicono che non è dato di vedere alcun ramo arterioso per le vene sopraepatiche.

Noi abbiamo studiato questo punto di anatomia del fegato su quegli stessi preparati che ci servirono ad escludere qualsiasi vaso nutrizio nelle pareti dell'arteria epatica, e su preparati ottenuti dall'iniezione dell'arteria epatica e dalle vene sopraepatiche.

I primi già ci dimostravano a chiare note che le pareti delle vene sopraepatiche sono sprovviste di vasa-vasorum: i secondi insegnavano che le iniezioni spinte per l'arteria epatica possono arrivare nel territorio d'origine delle vene sopraepatiche, e questo sia direttamente per il passaggio dell'iniezione dai rami acinosi dell'arteria epatica, sia indirettamente seguendo uno speciale decorso, che noi abbiamo rilevato in certe vene, le quali nate dal distretto di irrorazione dell'arteria epatica, vanno poi a versare il loro sangue nella rete capillare dell'acino senza l'intermezzo del sistema portale. Abbiamo visto che le diramazioni delle vene sopraepatiche fino ad un diametro pari a quello delle vene portali interlobulari non hanno mai rapporto alcuno colle branche arteriose; le diramazioni di un calibro maggiore, possono alcune volte aver dei rapporti di vicinanza coi rami dell'arteria epatica, ma mai non occorre di osservare dei vasi nutrizi nello spessore delle loro pareti.

Ripetiamo che nelli stessi preparati, a fianco di canalicoli biliari riccamente iniettati nei capillari, nelle loro arterie e nelle loro vene, non abbiamo mai visto il benchè minimo vaso nelle pareti delle vene sopraepatiche.

---

La letteratura dell'argomento ci apprende che già nell'anno 1654 Segerus aveva scritto che l'arteria epatica provvedeva

(1) Cruveilhier, « On ne voit aucune artère particulière pour les veines sus-hépatiques ».

rami nutrizi alle pareti della vena porta. Glisson reputa parimenti che l'arteria epatica si espanda su tutti i vasi, quindi sui vasi portali e questa opinione è seguita da Bianchi, da Walther e da Mappes.

Il Kiernan però sopra ogni altro insiste sopra i vasi nutrizi che l'arteria epatica fornirebbe alle pareti portali e volendo in certo qual modo reclamare la priorità dell'osservazione, scrive che ritiene che Mappes probabilmente prese per diramazioni destinate alle vene portali, vasi che decorrevano semplicemente al dissotto delle medesime, e che erano visibili per la trasparenza delle pareti portali, ovvero che staccando una porzione di vena traesse seco l'arteria (1).

Quanto poi alla descrizione degli antichi autori il Kiernan osserva che questi vasi nutrizi non possono essere rilevati senza l'aiuto del microscopio.

Krukenberg afferma che l'arteria epatica forma una rete di vasa-vasorum ai più grossi rami portali, mentre invece i piccoli sarebbero ordinariamente accompagnati ai due lati da piccoli rami arteriosi, dai quali qua e là si staccano dei ramuscoli che vanno a perdersi nelle pareti della porta.

Theile, Cohnheim e Litten, unitamente a tutti gli autori, confermano il fatto descritto da Kiernan che le diramazioni portali siano provviste di abbondanti vasi nutrizi forniti dall'arteria epatica.

Nei preparati ottenuti delle numerosissime nostre iniezioni noi abbiamo invano cercato dei vasi nutrizi alle pareti della vena porta. Egli è d'uopo convenire che si possono rivolgere a Kiernan quelle medesime obbiezioni che egli aveva fatte a Mappes.

Come si sa, le diramazioni portali decorrono parallelamente

(1) Kiernan, l. c. « Mappes probably saw the vaginal arteries, which ramifi on the parietes of the canal previously to entering the interlobular spaces, through the transparent coats of the veins, and concluded that thoy were ramifyng in the coats of these vessels: or in making sections this anatourist may have removed a portion of the parietes of a canal, leaving the arteries ou the vein ».

ai rami dell'arteria epatica e dei condotti biliari in uno stesso canale connettivale. Or bene la trasparenza delle pareti portali, il rapporto stretto di vicinanza coll'arteria epatica, l'abbondante vascolarizzazione che questa concede ai canalicoli biliari, possono facilmente ingenerare delle cause di errore che Kiernan conobbe, ma a nostro avviso non seppe o non potè evitare, forse perchè dovute agli imperfetti mezzi di tecnica microscopica dei quali si poteva disporre nell'epoca in cui Kiernan pubblicava le sue ricerche.

È un fatto che in tagli longitudinali e non molto sottili è facile cosa il prendere per vasa-vasorum della porta o le diramazioni dell'epatica o i vasi dei piccoli condotti biliari che decorrono adossati, per così dire, alle sue pareti, e noi riteniamo che il Kiernan sia caduto in questa falsa interpretazione, la quale se è possibile nei tagli longitudinali, non lo è più nei tagli direttamente trasversali, dove si constata che mai non occorre di riscontrare alcun vaso arterioso nelle pareti della vena porta. Si scorgono dei vasi arteriosi addossati ai vasi portali, solamente in quei tratti della periferia di questi vasi, dove alcuni canalicoli biliari possono decorrere applicati alle loro pareti, ma non nei rimanenti tratti.

Se oltre all'iniezione dei vasi sanguigni si pratica, come noi abbiamo fatto, l'iniezione dei condotti biliari, allora la causa di errore è facilmente messa in chiaro ed evitata: si osserva che la rete dei vasi nutrizi, che Kiernan, Krukenberg e Cruveilhier descrissero propria delle maggiori diramazioni portali, è invece dovuta ai canali biliari che loro sono attigui. La descrizione poi che il Krukenberg dà dei due piccoli rami arteriosi che accompagnano ai lati le minori diramazioni portali e che emettono qua e là dei ramuscoli trasversali, si addice perfettamente al circolo sanguigno dei piccoli condotti biliari.

Sorgerebbe naturale la domanda se l'epitelio che tappezza le vie biliari non debba essere sufficiente per dimostrare che i supposti vasi nutrizi della porta sono invece proprî delle loro pareti. Ricordando come per lo studio di pezzi iniettati è

necessario rendere completamente trasparenti le sezioni, si capisce come non sia più distinguibile la forma degli elementi cellulari.

Non vale il supporre che questi elementi potessero venire colorati e quindi resi differenziabili, perchè le molteplici iniezioni colorate, delle quali ci servimmo (come esponemmo a pag. 12 della precedente memoria su questo argomento) non permettevano l'impiego di altra colorazione per gli elementi, colorazione che non avrebbe avuto altro risultato all'infuori di quello di mascherare la tinta delle iniezioni.

Dai risultati ottenuti dallo studio accurato dei preparati noi ci crediamo autorizzati ad escludere qualsiasi vaso nutrizio fornito dall'arteria epatica alle diramazioni portali intraepatiche.

Da quanto finora siamo venuti esponendo, cioè dalle nostre negazioni, risulta che non può essere accettato il concetto degli autori che chiamavano l'arteria epatica tale in ragione dei vasi e non del parenchima.

## § 2°.

### Dei vasi nutrizi del connettivo epatico.

Dovendo parlare dei vasi nutrizi del tessuto connettivo del fegato, noi dobbiamo distinguere lo stroma propriamente detto degli acini epatici dal connettivo interacinoso, che si ha a ritenere come una propaggine della capsula del Glisson.

Quanto al connettivo acinoso quale si ottiene dalle sezioni di pezzi di fegato mediante lo spennellamento, ovvero dalle dilacerazioni, noi sappiamo che in massima parte esso è rappresentato dalle pareti dei capillari, e per la minima parte costituisce come una finissima membrana propria (Eberth. Frey). Non è il caso di parlare di vasi nutrizi di questo.

Dal maggiore o minore sviluppo del connettivo interacinoso ne consegue una delimitazione più o meno pronunciata dei singoli acini epatici, così questo tessuto è sviluppatissimo nel-

l'orso bianco e nel maiale, nella specie nostra è più sviluppato nell'inizio della vita intrauterina che non nell'individuo adulto. Questa differente distribuzione del connettivo che potrebbe essere causa di differenti risultati a seconda degli animali oggetto di studio, ci obbliga di ricordare che per ora noi riferiamo il risultato di studi fatti sull'uomo, cane, coniglio, cavia ed in soggetti adulti, riserbandoci di comunicare quanto per avventura potessimo rilevare dall'esame di fegati di animali di altra specie, appena avremo propizia l'occasione.

Fu il Müller che primo osservò come nell'orso bianco i singoli acini epatici fossero nettamente distinguibili l'un dall'altro per il grande sviluppo del tessuto connettivo interacinoso. Il Krukenberg per il risultato delle sue iniezioni asserisce che quello descritto da Müller come tessuto connettivo interacinoso, non sarebbe costituito da altro che da diramazioni arteriose, le quali ancora corrisponderebbero a quei vasi anelliformi che Kiernan descrisse come diramazioni portali. Noi dovremo ritornare sopra questa questione; per ora riportandoci alla questione del connettivo interacinoso, diremo che le iniezioni dimostrano che questo è assai meno sviluppato di quanto lascerebbero credere i preparati ottenuti dai fegati non stati iniettati, e che in conseguenza non abbiamo mai potuto osservare la presenza di vasi nutrizi, quali invece uno di noi avrà prossima occasione di dimostrare sviluppatissimi nelle neoformazioni connettivali che per avventura si possano riscontrare nel fegato degli animali oggetti di studio.

Quanto al tessuto connettivo che circonda i vasi sanguigni che ne sono provvisti ed i canalicoli biliari, le nostre iniezioni dimostrano bensì la possibilità della sua irrorazione da parte dell'arteria epatica, ma solamente in località determinate ed assai limitate. Negli animali che finora abbiamo studiato noi abbiamo esclusivamente potuto riscontrare dei vasi nutrizi del connettivo, là dove questo circonda un punto di confluenza di canalicoli biliari in un tronco maggiore (v. Fig. 1ª): nel connettivo intermediario ai due canalicoli, che potrebbe considerarsi come una tonaca avventizia dei canalicoli, noi abbiamo

trovato vasi arteriosi provenienti dall'epatica, capillari e vene le quali, nate da questo distretto vascolare, andavano poi ad imboccare nelle vene che più sotto descriveremo col titolo di vene biliari, quale ci pare loro meglio convenga.

Egli è vero che studiando il connettivo dei prolungamenti della capsula glissoniana si riscontrano dei vasellini e dei capillari abbastanza numerosi, che l'iniezione ci dimostra provenienti dall'arteria epatica o dalle vene biliari, ma se questo fatto non viene considerato solo superficialmente, ma si studia più accuratamente, si vede che questi vasi non fanno altro che attraversare il tessuto connettivo per recarsi, se arteriosi, ad irrorare gli acini epatici, e per trasportare, se venosi, il sangue delle vene biliari. Se poi il fatto si studia col metodo delle sezioni in serie, si dimostra allora che la massima parte dei vasi che si trovano nel connettivo, altro non sono che vasi decorrenti in parziali sezioni di pareti dei canalicoli biliari.

Insistiamo quindi nell'asserire che solo nelle indicate località del connettivo che circonda i canalicoli biliari si riscontrano dei vasi nutrizi nel vero senso della parola. La località indicata ci induce a considerare quel connettivo come tonaca avventizia dei canali biliari, ed i vasi che si riscontrano, come dipendenza dei vasi nutrizi delle vie biliari.

§ 3°.

**Del circolo delle vie biliari.**

Van Horne pare sia stato il primo a rilevare che l'arteria epatica fornisce dei rami alle pareti dei canalicoli biliari, anzi egli reputava che le diramazioni dell'arteria epatica fossero unicamente destinate alle pareti dei condotti biliari.

Glisson, alcuni anni dopo Van Horne pubblicava che non si riscontrano rami spettabili dell'arteria epatica nella tonaca delle vie biliari, ma che questa riceveva solamente vasi minimi (1).

---

(1) Glisson, « Nullos ramos spectabiles in pori bilarii tunica reperies; verum illa minimorum solum forte contenta est ».

Le ulteriori controversie riguardarono unicamente il quesito se l'arteria epatica si distribuisca anche agli altri vasi del fegato e noi abbiamo visto come tutti gli autori concordassero nell'ammettere questo fatto. Quantunque tutti ammettessero la vascolarizzazione delle vie biliari, nessuno però aveva dato una descrizione delle modalità della medesima. Kiernan per il primo, quantunque incompletamente e quasi solo accennando, parla del modo di distribuirsi dei vasi nutrizi sulle pareti dei canalicoli biliari. Egli era stato colpito della grande vascolarizzazione delle pareti, e notava che le rughe che si osservano sulla superficie interna dei grandi condotti e della cistifellea sono formate da ramificazioni dei vasi sanguigni tanto arteriosi, quanto venosi; queste rughe sono coperte dalla membrana mucosa. Questa membrana è fornita di papille vascolari, che occorre alle volte di riscontrare molto sviluppate nelle malattie dei condotti biliari degli ovini e dei bovini. I più piccoli condotti però sono forniti semplicemente di papille (1). Queste testuali parole del Kiernan, per quanto a noi consta, costituiscono la sola descrizione, che la scienza possiede, di circolo delle vie biliari, poichè la descrizione del Beale riflette esclusivamente i vasi aberranti.

Il Beale (2) descrive che attorno ai vasi aberranti le arterie e le vene formano una rete, nelle maglie della quale stanno

(1) Kiernan, l. c. « The coats of the ducts are highly vascular: the rugae on their internal surface, and those on the internal surface of the gall-bladder, are formed by the ramifications of the larger blood vessels, arteries as well as veins, covered by the mucous membrane. This membrane is studded vith vascular papillae, which become remarkably developed in the diseased ducts so frequently found in sheep and oxen. The smaller ducts are furnished with papillae only ».

(2) Beale (*Philosophical Transactions*, 1856). « The arrangement of the vessels is peculiar. The arteries and veins form a netzwork in the mashes of which the vasa aberrantia lie. Each small branch of the artery is accompanied by two branches of the vein, lying one on each side of it, which communicate by numerous transverse branches, some of which pass over the artery, and other under it. It is interesting to observe that this peculiar arrangement of the arteries and veins existo in the coats of gall-bladder, in the transverse fissure of the liver, and in the portal canals ».

compresi i suddetti vasi. Descrive inoltre che ogni singola piccola branca dell'arteria è accompagnata da due rami della vena che decorrono ai due lati dell'arteria e comunicano fra di loro per numerose ramificazioni trasversali, delle quali le une marcierebbero sopra l'arteria e le altre sotto. Beale riportando al circolo delle vie biliari quanto osservò nei vasi aberranti, asserisce che la citata peculiare disposizione delle arterie e delle vene si riscontra pure nelle pareti della cistifellea, nella scissura trasversa del fegato e nei canali portali.

Come sopra dicemmo, dopo gli studi di Kiernan sui condotti biliari e di Beale sui vasi aberranti, non ci risulta che altro autore si sia occupato di questo argomento. Or bene, noi, avendo rivolta la nostra attenzione a questo quesito, abbiamo trovato che le cose sono di gran lunga più complicate di quanto non avesse descritto il Kiernan, e differenti assai dalla descrizione di Beale.

L'arteria epatica non fornisce mai vasi nutrizi ai canalicoli biliari nel loro decorso nell'interno dei lobuli epatici, ne fornisce invece in varia abbondanza e distribuzione nel loro decorso extralobulare. Le varie modalità del circolo sono in diretto rapporto coi diametri dei canalicoli stessi.

Nei canalicoli biliari di un diametro fra 30-40 μ sezionati longitudinalmente si scorge che ai due lati sono accompagnati da due piccoli vasi, che presentano sempre una differenza nel loro calibro. Questi di tratto in tratto mandano verso l'interno dei canalicoli dei rami i quali ora con un decorso direttamente trasversale, ora con un decorso più o meno obliquo, congiungonsi quelli di un lato con quelli del lato opposto. (v. Fig. 2ª, Tav. I). Quando i rami trasversali si congiungono direttamente, allora la vascolarizzazione dei canalicoli riproduce l'aspetto di una scala a piuoli.

Nell'uno e nell'altro caso si ottiene quell'imagine che Krukenberg credette propria dei rami arteriosi che accompagnano le piccole diramazioni portali e che sarebbero destinati alla nutrizione delle medesime. Come dinanzi si è ricordato, Cruveilhier cadde nello stesso errore, causato dall'intimo

rapporto di vicinanza che corre fra diramazioni portali e canalicoli biliari: ripetiamo che quando si pratica l'iniezione dei condotti biliari, non vi può sorgere dubbio alcuno, e che in alcuni preparati si scorge questa disposizione in canalicoli affatto isolati da rami portali.

Noi finora abbiamo discorso di questo circolo proprio dei canalicoli biliari, come se si trattasse realmente di un circolo arterioso, ma questa apparenza si ottiene solamente allorquando l'iniezione arteriosa è spinta con troppa forza, sì da oltrepassare il suo naturale territorio e penetrare in quelle vene che si originano dalle terminazioni dell'arteria: fatto questo che coloro che hanno un po' di pratica colle iniezioni del fegato, ben sanno con quanta facilità possa succedere. Se però l'iniezione arteriosa rimane nei suoi limiti, e contemporaneamente si pratica l'iniezione dalla vena porta, noi troviamo allora, quando ad esempio l'iniezione arteriosa era colorita in rosso e la venosa in azzurro, che i canalicoli biliari sono accompagnati da un lato da un ramo arterioso iniettato in rosso e dall'altro da un ramo venoso iniettato in azzurro, e nelle ben riuscite iniezioni si osserva che i rami intermediari, corrispondentemente alla loro provenienza dall'arteria od al loro confluire in una vena, d'una parte sono coloriti in rosso e per altra parte in azzurro. Occorre alle volte trovare fra le due iniezioni dei tratti di capillari scolorati perchè non riempiti dalla massa d'iniezione.

Già abbiamo ricordato la differenza del calibro fra i due vasi decorrenti a lato dei canalicoli biliari; le duplici iniezioni, poichè gli altri caratteri non sono sempre sufficienti, dimostrano appunto che il vaso che ha un diametro minore (circa 10 μ) corrisponde all'arteria e che il vaso maggiore, che ha un calibro di circa 15 μ, corrisponde alla vena. Edotti di questa differenza anche nelle iniezioni semplici, riesce facile il distinguere il vaso arterioso dal venoso.

Le branche trasversali si staccano dal vaso d'origine ad una distanza fra l'una e l'altra che è mai inferiore al diametro del canalicolo stesso, ed abitualmente è doppia. Il dia-

metro di questi tronchi intermediari è sempre inferiore a quello del vaso arterioso dal quale nascono.

Se ora si studiano questi stessi canalicoli in sezione trasversale, ai lati del canalicolo, o per meglio dire alla periferia del medesimo, si notano i tagli trasversi dell'arteriola e della venula, e se la sezione corrisponde ad una delle branche trasversali od oblique, si scorge che una porzione della periferia del canalicolo contiene un tratto più o meno esteso di un vasellino.

Questa che abbiamo descritta corrisponde alla disposizione tipica (diremmo quasi schematica, quantunque tale non sia la cosa, perchè le figure ricordano fedelmente i nostri preparati) del circolo dei piccoli canalicoli biliari, ma non bisogna ritenere che questo sia un fatto che non possa soffrire eccezione, perocchè sia i vasellini arteriosi, sia i vasellini venosi possono decorrere non rettilinei, ma tortuosi, emettere in uno stesso canalicolo delle branche direttamente trasversali ed altre oblique, ora anche formare delle maglie: possono riscontrarsi ancora due vene ed una arteria, due arterie e più vene, ma la descrizione data esprime il reperto più frequente.

Aumentando il diametro dei canalicoli biliari, il circolo sanguigno si fa vieppiù complicato; qui ancora ricordiamo che la descrizione che siamo per dare si riporta al modo abituale di presentarsi del circolo, ma che non può avere il valore di una legge assoluta.

Nei canalicoli che hanno un diametro fra 40-60 μ non si scorgono più ai due lati le diramazioni vasali satelliti, si osserva invece che il ramo dell'arteria epatica destinato alle pareti canalicolari loro perviene con direzione più o meno obliqua, e giuntovi dà origine a varii rami che ordinariamente si suddividono in modo dicotomico: di essi alcuni seguono lo stesso decorso del vaso dal quale trassero origine, mentre invece altri tengono una direzione affatto opposta. Queste branche stabiliscono delle anastomosi fra i vari tronchi destinati alla nutrizione delle vie biliari; ma il maggior numero delle diramazioni del tronco principale dà luogo alla formazione di

una rete che si espande sulle pareti del canalicolo, lo allaccia in modo tale che con giusta espressione si può dire che è compreso nelle maglie della medesima.

Nei canalicoli che presentano il diametro dianzi ricordato, le maglie vascolari sono poco numerose, alle volte anche ridotte ad un solo ordine, e quando si praticano delle iniezioni arteriose e venose si vede che alla costituzione di queste vi concorrono tanto le terminazioni arteriose, quanto le vene che ne prendono origine, occorrendo, a seconda dei casi, di osservare come le suddette maglie ora sono compenetrate intieramente dall'iniezione arteriosa, ora intieramente dalla iniezione venosa, ed ora, nei casi fortunati, per metà dall'una e per metà dall'altra (Fig. 5, *A*).

In queste condizioni il tronco arterioso, da cui si staccano i rami nutrizi, ha un diametro di circa 15 μ, e la vena nella quale si riuniscono ha un diametro circa doppio. La vena ordinariamente è situata al lato opposto al punto di entrata dell'arteria, e segue per buon tratto il decorso del canalicolo. Le maglie vascolari sono ora pressochè circolari, ora allungate, ora poliedriche; le maglie allungate abitualmente presentano il loro maggior diametro parallelo al decorso del canalicolo, e questo può essere tale da equiparare il diametro del canalicolo su cui scorrono.

In un taglio trasversale, oltre all'arteria ed alla vena principale, tali canalicoli presentano alla loro periferia a tratto a tratto dei vasellini, corrispondenti alla sezione dei tronchicini formanti le maglie.

Nei canalicoli, che hanno un diametro fra i 60-100 μ, noi troviamo un notevole cambiamento nel tipo della circolazione. Le maglie si fanno più numerose e si possono distinguere in una doppia serie: una serie interna costituita da più ordini di maglie strette, le quali arrivano fino in contatto colla membrana di sostegno dell'epitelio dei canalicoli: una serie esterna costituita da maglie meno numerose negli ordini, ma più ampie. Le duplici iniezioni dimostrano arteriosa la prima serie di maglie, venosa la seconda (Fig. 3ª e 4ª); l'una e l'altra

circondano completamente il canalicolo biliare. Nelle maglie venose, oltre l'aumento nella ampiezza delle medesime, si nota pure un aumento nei diametri dei vasi che le costituiscono. Cresce proporzionatamente al calibro dei canalicoli l'arteria che li nutrisce, senza che però si possa stabilire il fatto in modo costante, acquista circa un diametro di 20 μ e la vena o le vene che ne nascono un diametro doppio. Queste vene accompagnano sempre il canalicolo per un lungo tratto del suo decorso, ricevendo continuamente nuovi confluenti dalle maglie venose. Se ne possono scorgere parecchie decorrere parallelamente alla parete del canalicolo; mentre rarissimamente è dato di osservare che dei rami arteriosi assumano un consimile decorso.

In un taglio trasversale il canalicolo biliare dimostrasi circondato da un doppio anello vasale, uno arterioso all'interno ed uno venoso alla periferia (Fig. 8); colle doppie iniezioni tanto nei tagli longitudinali, quanto nei tagli trasversali si ottengono dei preparati di una eleganza affatto speciale.

Nei canalicoli che hanno un diametro fra i 100-200 μ, noi troviamo che le accennate disposizioni si vanno facendo sempre più complicate.

Se noi studiamo la vascolarizzazione di questi canali per mezzo di una iniezione arteriosa, la quale arrivi fino ai capillari, senza però penetrare nelle vene, nei tagli longitudinali, noi vediamo che una ricchissima e minuta rete arteriosa costituita da più serie di maglie circonda il canalicolo in modo da formargli una vera membrana vascolare, la quale nelle maglie più interne ha lo stesso rapporto sovradetto colla mucosa dei canalicoli. Le maglie più minute hanno un diametro di circa 14 μ, le maggiori un diametro doppio.

A lati del canalicolo decorrono i tronchi dell'arteria epatica che forniscono questa rete, ma essi non fiancheggiano mai il canalicolo con un determinato rapporto, gli stanno ora da un lato, ora lo attraversano obliquamente per portarsi al lato opposto; lungo il loro decorso concedono i numerosi rami nutrizi che abbiamo detto.

All'infuori della rete arteriosa interna, colla duplice iniezione si dimostra la rete venosa esterna, la quale, come sempre, spicca per la maggiore ampiezza delle maglie e per la maggior mole dei vasi che la formano. Le maglie venose hanno diametro che varia da 40-60 μ, e mentre i vasi che formano le maglie arteriose hanno un diametro di circa 10 μ, i vasi che formano le maglie venose hanno un diametro oltre al doppio. In sezione trasversa il canalicolo appare ancora circondato da un doppio anello arterioso e venoso, ma per il maggior numero di ordini di maglie, l'anello avviluppante appare molto più esteso (Fig. 1, *A*, Tav. III). Se il taglio è abbastanza sottile allora anche in sezione longitudinale si scorge l'enunciato rapporto fra rete arteriosa e venosa.

Le numerose vene che decorrono per un tratto maggiore o minore sulla parete del canalicolo presentano tra loro abbondanti anastomosi e raggiungono un diametro medio di circa 30 μ.

Nei canalicoli che hanno un diametro compreso fra i 200-500 μ sempre più aumenta il numero delle maglie arteriose, le maglie venose relativamente aumentano meno in numero ed in ampiezza, perchè cresce il diametro dei vasi che le formano, e così ne viene ristretto il lume delle maglie. Le numerose vene che nascono hanno un diametro che varia da 30-40 μ.

Nei canalicoli che hanno un diametro fra 500 μ ed un millimetro, aumentano gli ordini delle maglie arteriose, le quali man mano che progrediscono verso l'interno del canalicolo si appiattiscono, sicchè giunte alla membrana mucosa non vi determinano sollevamento alcuno (Fig. 1, *B*).

Sia nei tagli longitudinali, sia nei tagli trasversali, non si può distinguere così nettamente come nei canalicoli di diametro minore, un circolo arterioso all'interno ed uno venoso all'esterno, perocchè si osserva bensì che le maglie arteriose arrivano sole fino al limite della mucosa, ma appena all'infuori dell'ordine più interno incominciano ad originarsi le vene, le quali, anche allorquando l'iniezione arteriosa sia passata nelle vene, sono facilmente riconoscibili per il calibro di

gran lunga superiore a quello delle arterie e per la maggiore ampiezza delle maglie. Le maglie venose confluiscono in vene che presentano un diametro di 60 μ ed anche più e presentano sempre numerose anastomosi.

Nei canalicoli che da un diametro superiore ad un millimetro arrivano fino a due millimetri, persiste quella disposizione di circolo della quale ultimamente si è parlato, solo che le maglie arteriose arrivate in corrispondenza della membrana mucosa non si appianano più, ma vedesi che alcune di esse inviano dei prolungamenti a guisa di arcate le quali sollevano la mucosa sì da impartire alla medesima un aspetto rugoso (v. Fig. 6): le rughe man mano si sollevano fino ad aversi delle vere papille. Queste nei grandi canalicoli biliari possono sporgere per circa un millim. od anche più (v. Fig. 7). Coll'avanzarsi e col modificarsi del circolo arterioso noi troviamo concomitanti modificazioni del circolo venoso. Nei canalicoli di diametro fra uno e due millimetri noi vediamo che le vene si avanzano e nascono al punto di origine delle arcate che impartiscono l'aspetto rugoso alla mucosa. In biliari di un diametro un po' più forte troviamo delle papille, nelle quali si scorge un ramo arterioso che decorre nella parte centrale e dà luogo a capilari i quali arrivano fino alla periferia e si raccolgono in vene che si uniscono con quelle degli strati più periferici per seguire quell'ulteriore cammino, sul quale dovremo ritornare. Queste vene arrivano ad un diametro di 80 μ. Giova notare che collo svilupparsi nei canalicoli delle papille, gli ordini delle maglie proprie delle pareti si fanno meno numerosi; dove si hanno delle piccole papille le maglie si riscontrano di preferenza alla base di ciascuna di esse.

Tanto le maglie quanto le papille hanno i vasi loro costituenti forniti di delicatissime e sottili pareti, le quali non resistono all'urto delle iniezioni, se queste sono spinte con troppa forza, e la facile loro rottura spiega la diretta comunicazione che gli antichi fino all'epoca di Muller ammettevano fra vie sanguigne e vie biliari; i vasi delle vie biliari si possono rompere non solamente colla pressione esercitata da iniezioni li-

quide, ma anche collo spingere semplicemente dell'aria. Questo fatto spiega come Silvio de la Boé tratto in errore scrivesse: *Inflatum aerem ex ductu bilario epatico in sanguinem penetrare et ex arteria epatica in vesiculam felleam.* Il Valther riteneva ancora possibile questa comunicazione a proposito della quale Müller giustamente osservava: *Itaque si in Walteri experimentis massa interdum ex vasis sanguiniferis in ductum epaticum transiit, certe non per minimos ductus biliferos transiit, sed in truncos ipsos ex vasculis sanguiniferis erupit.*

Le papille che abbiamo descritte, nei casi di malattie dei condotti biliari assumono uno straordinario sviluppo, e siccome sappiamo che i conigli, ad esempio, offrono frequenti alterazioni delle vie biliari, così questo deve essere ricordato acciò per avventura non si consideri come disposizione normale una disposizione patologica.

Noi abbiamo ricordato con alcuni particolari questo circolo delle vie biliari, perchè, per quanto ci consta, non aveva fermato sufficientemente l'attenzione dei precedenti osservatori.

Dalla descrizione risulta che non abbiamo mai potuto osservare quella disposizione che Beale, dai vasi aberranti, volle riportare anche al circolo dei canalicoli biliari, cioè che ogni branca dell'arteria sia accompagnata da due vene, una delle quali decorrerebbe sopra e l'altra sotto il vaso arterioso. Così non possiamo concordare con Kiernan, il quale scrisse che i piccoli condotti biliari erano solamente forniti di papille: queste invece non le abbiamo riscontrate che nei canalicoli che raggiungono i diametri ricordati.

Noi sappiamo come la parete di molti canalicoli biliari sia provveduta di ghiandole mucipare; or bene, alcuni anatomici vollero ritenere che la grande vascolarità delle pareti dei canalicoli biliari sia da riferirsi alla presenza di queste ghiandole. Dai nostri studi risulta che questa opinione non è accettabile, in primo luogo perchè queste ghiandole hanno una irrorazione sanguigna relativamente minore di quella delle pareti dei canalicoli biliari, in secondo luogo perchè non è

meno ricca la vascolarizzazione delle pareti di quei canalicoli biliari, nei quali non si riscontrano ghiandole mucipare.

Occorre di osservare che i canalicoli biliari alle volte posseggono delle diramazioni arteriose che li accompagnano per un tratto più o meno lungo del loro cammino, senza che sia dato di scorgere che queste provvedano di vasi nutrizi gli acini epatici, framezzo ai quali scorrono: gli acini epatici sono nutriti da altri tronchicini loro specialmente destinati. Questo dimostra che fra i rami che nutrono gli acini epatici e quelli che nutrono i canalicoli biliari vi suole essere una certa indipendenza, la quale fa che in alcune lesioni del fegato, ad esempio, si possono riscontrare dei canalicoli biliari che hanno sopravvissuto alla necrosi che colpì gli acini in mezzo ai quali scorrevano (come uno di noi ebbe opportunità di constatare).

Noi non vogliamo con questo assolutamente escludere ogni anastomosi fra questi due ordini di vasi nutrizi, ma solamente ricordare la possibilità della indipendenza del loro circolo e la relativa frequenza di questa disposizione. Questo fatto non si osserva nei grandi canalicoli biliari, ma solo in quelli di diametro inferiore ad un millimetro.

## § 5°.

### Delle vene biliari.

Ora che abbiamo esposto il modo di distribuirsi dell'arteria epatica, quale risulta dallo studio dei nostri preparati, ci incombe il còmpito di studiare le vene che si originano da questa arteria. Siccome poi le rimanenti arterie che recano sangue al fegato assumono nel viscere lo stesso rapporto dell'epatica, così nella descrizione sono pure comprese le vene che nascono dalla terminazione di queste.

Non è mestieri spendere parole per dimostrare l'importanza dell'avere precisato il territorio di irrorazione arteriosa, onde formarsi un giusto concetto dell'origine delle vene.

Fu Ferrein (1) il primo che rilevò l'esistenza delle medesime, ed egli le descrisse come rami venosi della vena porta (poichè egli chiamava rami arteriosi quelli che portano il sangue della vena porta addominale) ritenendo che andassero a sboccare nei rami arteriosi della vena porta ed indi agli acini. La memoria originale del Ferrein disgraziatamente non venne pubblicata ed il fatto venne desunto dall'elogio che di lui si stampò nei volumi dell'Accademia delle Scienze di Parigi.

La scoperta di Ferrein avvenuta nel 1733, rimase per lunghi e lunghi anni nell'oblìo; un secolo dopo veniva chiamata nuovamente alla luce da Kiernan, il quale in più parti del suo lavoro parla di quelle vene che egli chiama origini epatiche della vena porta. Ne parla a proposito della vascolarizzazione arteriosa delle pareti dei condotti biliari, dove descrive che il sangue arterioso ritorna nelle branche della vena porta e non in quelle delle vene epatiche (2). Ne parla a proposito dei vasa-vasorum del fegato che dice essere tutti costituiti da branche dell'arteria epatica e della vena porta, poichè dalle branche dell'arteria nelle pareti dei condotti, nelle proprie sue pareti, in quelle della vena porta nascono delle vene che vanno a terminare nelle diramazioni portali così si hanno le origini epatiche di questa vena (3).

---

(1) Ferrein, *Mémoires de l'Académie Royale des Sciences*, Histoire. Paris, 1733. « À l'égard des vaisseaux sanguins, il a observé que les divisions et les subdivisions de la veine-porte donnent deux sortes de rameaux, les uns veineux et les autres artériels; il nomme rameaux artériels ceux qui sont connus par leur fonction de porter le sang de la veine porte dans le foye: il a découvert les veineux et ceux-ci reçoivent le sang de l'artère hépatique et le conduisent dans les rameaux artériels de la veine porte, de ceux-ci dans la substance médullaire des lobules et de là dans les branches de la veine cave ».

(2) Kiernan, l. c. « Hence it is evident that the ducts, so far as they have been yet traced, are abundantly supplied with arterial blood, that this blood returns into the branches of the portal, and not into those of the hepatic veins ».

(3) Kiernan, l. c. « All the vasa-vasorum of the liver are branches of the hepatic artery and portal vein. Branches of the artery ramify in

Kiernan ritenne che queste vene nascessero pure dalle pareti delle vene sopraepatiche e della vena cava inferiore (1): egli conclude che tutti i vasa-vasorum del fegato sono branche dell'arteria epatica e della vena porta, e che dalle pareti stesse delle vene epatiche nascono delle vene (2). Dalla descrizione dei vasi riportandosi al decorso del sangue contenuto in essi, dice che il sangue arterioso, dopo avere circolato attraverso le pareti dei vasi, diviene venoso, e per mezzo delle vene che nascono dalle pareti dei vasi è mandato nelle branche della vena porta corrispondenti ai vasi medesimi; così dalle pareti dei condotti biliari, vene ed arterie che decorrono nelle porzioni vaginali, il sangue va nelle diramazioni portali vaginali; e dalle pareti dei condotti interlobulari vene ed arterie, nelle diramazioni portali interlobulari. Dalle pareti delle vene epatiche e vena cava inferiore il sangue è mandato nelle vene portali interlobulari (3).

Il Beale, parlando delle vene dei vasi aberranti, dice che

---

the coats of the ducts, artery and portal vein; veins arise in the coats of all these vessels, and terminate in branches of portal vein . . . . . All the veins arising in the coats of the vessels, and terminating in the portal vein, constitute the hepatic origin of this vein ».

(1) Kiernan, l. c. « In the hepatic venous canal, and in the fissur of the inferior cava, small arteries issue from the interlobular fissures, and ramify in the coats of the hepatic veins and inferior cava: veins arise in the coats of these vessels, and entering the interlobular fissures, terminate in branches of the portal vein ».

(2) Kiernan, l. c. « It has been shown that all the vasa-vasorum of the liver are branches of the hepatic artery and portal vein: that branches of the portal vein arise in the coats of the hepatic veins themselves ».

(3) Kiernan, l. c. « The arterial blood having circulated through the coats of the vessels, becomes venous, and is conveyed by the veins arising in the coats of the vessels into those branches of the portal vein which correspond to the vessels in the coats of which the veins arise: thus, from the coats of the vaginal ducts, veins and arteries they convey the blood into the vaginal veins: and from the coats of the interlobular ducts, veins and arteries into the interlobular veins. From the coats of the hepatic veins and inferior cava, the blood is conveyed into the interlobular portal veins ».

queste versano il loro sangue nelle grandi branche della vena porta (1).

Per la loro speciale provenienza, quale risulta dalla descrizione di Kiernan, alla sovraccennata denominazione di radici epatiche della vena porta Kölliker propose di sostituire quella di vene vascolari; ma però dalla maggioranza degli anatomici queste vene vengono designate col nome di radici interne della vena porta, e quanto alla loro terminazione si descrive senz'altro che imboccano nelle diramazioni portali interlobulari.

Noi abbiamo dimostrato che l'arteria epatica non provvede mai vasi nutrizi alle sue proprie pareti, a quelle delle diramazioni portali o delle vene sopraepatiche, così pure non ne fornisce allo stroma del fegato, mentre invece li destina alle vie biliari, ed in iscarsa quantità al connettivo che circonda taluni condotti biliari, specialmente nel punto di loro congiungimento. Superfluo dire che in queste medesime località dove si portano le terminazioni arteriose, abbiamo riscontrato i capillari e le vene che ne nascevano.

Ricordiamo ancora che il nostro studio non riguarda il decorso extra-ghiandolare dei vasi, quindi non ci siamo occupati delle vene descritte, ad es., nelle pareti della vena cava inferiore.

Noi abbiamo descritto le numerosissime vene che nascono attorno alle pareti dei condotti biliari e quelle varie modalità che presentano: ora aggiungiamo che abbiamo osservato delle vene che nascono dal tessuto connettivo nella località indicata, che può considerarsi come una dipendenza delle vie biliari, ma assolutamente non ci occorse mai di vedere delle vene le quali nascessero o dalle pareti dell'arteria epatica, o dalle pareti delle diramazioni portali, o dalle pareti delle vene sopraepatiche o dallo stroma del fegato propriamente detto. Noi recisamente dobbiamo negare che in queste indicate località si originino delle vene.

---

(1) Beale, l. c. « The veins pour their blood into large branches of the portal vein ».

L'origine di queste vene rende inaccettabile, come si vede, la denominazione del Kölliker di vene vascolari: la loro terminazione che imprendiamo a descrivere rende del pari inaccettabile il nome di radici interne della vena porta, che hanno ricevuto specialmente in omaggio alle idee riferite dal Kiernan; poichè lungi dal terminare nei rami portali, esse, come ci fu dato di mettere in luce nelle ricerche nostre e come vedremo più sotto, costituiscono essenzialmente un sistema venoso indipendente da quello della porta, e che si scarica per tronchi proprii nei capillari degli acini, per cui i rapporti fra questo sistema venoso e quello della porta sono diversi da ciò che gli autori hanno ritenuto essere: volendo adunque dare a queste vene il nome che veramente loro spetta, dobbiamo chiamarle *vene biliari*.

Ora dobbiamo notare che gli autori generalmente ripetono queste vene imboccare nelle diramazioni portali interlobulari, quantunque Kiernan (sebbene in un unico punto del suo grande lavoro e colle brevi parole che abbiamo testualmente riportate) avesse notato che imboccano pure nelle diramazioni portali vaginali. Cohnheim e Litten, fondandosi su questo fatto comunemente ammesso, sostengono che se per una ragione qualsiasi viene impedito l'afflusso del sangue portale, all'acino arriverebbe pur sempre quello portato da queste vene, il quale sarebbe sufficiente per evitare la necrosi dell'organo e tutti i gravi disturbi circolatori. Cohnheim e Litten si riportano essenzialmente alle occlusioni portali causate dalle trombosi acute e croniche. A parte il fatto, come abbiamo detto e più sotto descriveremo, che le vene biliari imboccano anche nelle grandi diramazioni portali che sono l'abituale sede della trombosi, la disposizione anatomica invocata da Cohnheim e Litten pare a noi che non dimostri troppo la possibilità di un circolo supplettivo da parte di queste vene, perchè allorquando si studiano le pilitrombosi, nelle malattie infettive ad esempio, si vede che sono trombizzate le stesse vene interlobulari, le quali quindi rendono impossibile ogni passaggio al sangue delle vene biliari. Soltanto la disposi-

zione di terminazione delle vene biliari, alla quale noi abbiamo accennato, può permettere un circolo suppletivo; ma riguardo alla possibilità di un circolo suppletivo sufficiente ad evitare la necrosi dell'organo, dal paragrafo precedente risulta come non debba tanto cercarsi nella maggior o minor quantità di sangue venoso che può arrivare all'acino per mezzo delle vene biliari, quanto piuttosto nella diretta irrorazione arteriosa dell'acino epatico.

Intanto noi confermiamo il fatto già osservato da Kiernan, vale a dire che le vene biliari possono imboccare nelle diramazioni portali vaginali ed interlobulari. Vediamo ora come ciò succeda.

Parlando della distribuzione dell'arteria epatica alle pareti dei biliari, abbiamo notato il vario calibro delle vene in rapporto al diametro dei canalicoli biliari dai quali queste traggono la loro origine; ma nè il diametro dei canalicoli, nè il considerarli nelle loro porzioni vaginali ed interlobulari, come faceva il Kiernan, fornisce criterio alcuno per poter fissare il modo od il punto di sbocco delle rispettive vene; così non si può affatto stabilire che le vene che nascono dai maggiori canalicoli biliari, ovvero dai minori, imbocchino rispettivamente le maggiori o le minori diramazioni portali, od in altri termini, come asseriva Kiernan, che le vene che nascono dai canalicoli biliari vaginali od interlobulari imbocchino nelle corrispondenti diramazioni portali, poichè, ad esempio, nelle grandi diramazioni portali si vedono imboccare le vene biliari di grandi, di medi e di piccoli canalicoli biliari che decorrono addossati alle loro pareti. Consideriamo separatamente queste modalità.

Le vene biliari dei grandi canalicoli, dopo avere formata quella rete che abbiamo descritta, si riuniscono in più tronchi, alcuni dei quali possono andare direttamente a versare il loro sangue in una grande diramazione portale: questi decorrono isolatamente e vanno isolatamente a versare il loro sangue nella vena porta con una disposizione che ricorda in certo modo il rapporto di imbocco delle sopraepatiche colla cava (v. Fig. 8).

In una sezione si possono scorgere fino a sette, otto, ed anche più tronchicini venosi, disposti in serie, i quali nati dalla parete del canalicolo biliare vanno ad imboccare nella diramazione portale vicina, percorrendo quasi sempre il più breve cammino possibile, vale a dire tenendo abitualmente un decorso rettilineo. Le vene biliari dei canalicoli medii, le quali imboccano nelle grandi diramazioni portali, presentano lo stesso rapporto sovradescritto, ma è minore il numero dei tronchicini di sbocco, che di regola sono ridotti a due ovvero tre, e diminuiti relativamente di calibro.

Quando i piccoli canalicoli biliari adossati alle grandi diramazioni portali inviano le loro vene in queste, ciò succede ordinariamente per uno o due tronchicini che presentano quel diametro che si è visto proprio delle vene dei piccoli canalicoli biliari.

Se ora si volesse stabilire un rapporto, si vede che questo sarebbe solo possibile fra il diametro dei canalicoli ed il numero dei tronchi di sbocco.

Alle volte i canalicoli biliari di qualsiasi diametro presentano alcune delle loro vene, le quali confluiscono in diramazioni portali da un diametro di circa 300 $\mu$, fino a quello delle vene interlobulari, riunendosi di solito in un unico tronco.

Però nella stessa diramazione portale si possono riscontrare tronchi di sbocco di più vene biliari provenienti da diversi canalicoli, come ad esempio succede nel punto di biforcazione di un canalicolo. Qui pure si scorge che il tronco di queste vene ha un decorso che non supera i 100 $\mu$ ed è soventi volte rettilineo, ed alle volte anche alquanto tortuoso.

Questi, che abbiamo fin qui descritto, sono modi con cui il il sistema delle vene biliari si mette in rapporto col sistema della porta, ed abbiamo creduto opportuno di insistere su tali particolarità, perchè essi erano tutt'altro che esattamente conosciuti fin ora; ma, come sopra dicevamo, la massima parte delle vene biliari forma un sistema indipendente da quello della porta e per tronchi proprî va a partecipare alla formazione della rete capillare dell'acino.

Queste vene delle quali noi ora intendiamo di tener parola, si originano, allo stesso modo delle altre, dalle pareti dei canalicoli biliari di qualsiasi diametro, e si radunano in un tronco che dalla parete del canalicolo va direttamente a versare il suo sangue agli acini epatici, senza che questo si mescoli col sangue portale. Questa caratteristica disposizione che distrugge le categoriche asserzioni di Kiernan sulla strada che deve tenere il sangue dell'arteria epatica divenuto venoso, e che dimostra che non è punto necessario che si mescoli al sangue portale, si riscontra nei vari canalicoli biliari ora come unica strada al deflusso del sangue venoso (Fig. 5), ora associata all'altra disposizione accennata di venule scaricantisi nei rami portali (Fig. 8).

Vediamo ora più addentro le varie particolarità che sogliono presentare queste vene.

Alle volte si mostrano come un corto tronco, lungo circa 200 μ e relativamente largo, tozzo, il quale dalla parete del canalicolo si porta direttamente agli acini epatici più vicini; le vene che offrono questa disposizione percorrono naturalmente il minor cammino possibile, mentre altre possono percorrere una più lunga e differente strada. Così se ne trovano di quelle che, staccatesi dalle pareti dei biliari, decorrono secondo la lunghezza di questi per andare a portarsi agli acini che trovansi loro vicini; in questo loro cammino hanno ordinariamente un decorso rettilineo, ma sovente anche sinuoso.

Non è possibile stabilire un rapporto fra il volume del tronco di queste vene e la lunghezza del loro decorso, perchè alle volte quelle che percorrono maggior cammino hanno il tronco più piccolo o viceversa.

Giova essenzialmente ricordare che alcune volte il diametro ed il decorso di queste vene biliari è affatto simile a quello delle diramazioni portali interlobulari (Fig. 8) e la distinzione riesce impossibile se il taglio non cadde in modo tale da aversi tutto il decorso di questa vena biliare dalle sue origini fino alle terminazioni.

Nel punto di congiungimento di due canalicoli biliari le

vene biliari confluiscono fra di loro, acquistano un diametro che può essere doppio delle vene portali interlobulari, diventano tortuose nel loro decorso, si anastomizzano ampiamente sì da formare un vero plesso venoso spiccatissimo per la ricchezza d'irrorazione ed ampiezza delle maglie.

Come ora si diceva, le vene biliari che decorrono sulle pareti dei canalicoli, specialmente poi nei punti di biforcazione, presentano fra loro numerose anastomosi, le quali però non si riscontrano più fra i vari tronchi, nati da questa rete, che vanno a versare il loro sangue o negli acini epatici o nelle diramazioni portali. Fatta eccezione di questo tratto del loro decorso, le vene biliari presentano sempre delle ampie anastomosi; questo carattere vale senz'altro a differenziare le vene biliari dalle diramazioni portali, le quali, come fu reso noto dagli studi di Bichat primitivamente, poscia da quelli di Mappes e di numerosi altri osservatori, non presentano mai delle anastomosi. È un punto sul quale tutti gli anatomici sono d'accordo, quello che le diramazioni della vena porta decorrono come vasi terminali: naturalmente i capillari nella rete dell'acino sono in ampia comunicazione gli uni cogli altri. Dissentiamo quindi dal Kiernan, il quale scrisse che tra le branche della vena porta esistono le più libere comunicazioni, e che le diramazioni interlobulari stabiliscono il mezzo di questa comunicazione (1).

Le vene biliari si portano agli acini epatici seguendo per lo più il decorso delle arterie e vanno a risolversi in capillari nell'interno dell'acino in una regione che si vede all'indentro del territorio arterioso quando la felice riuscita dell'iniezione lascia ben differenziare fra di loro i territorii dell'arteria epatica, della vena porta, delle vene biliari imboccanti nell'acino e delle vene sopraepatiche.

(1) Kiernan, l. c. « Hence it appears, contrary to the assertions of Bichat and Mappes, that the freest anastomoses exist between all the branches of the portal vein, and that the interlobular branches form the medium of communication ».

## *Spiegazione della Tavola.*

---

**Fig. 1. — Due canalicoli biliari sezionati trasversalmente a breve distanza dal punto di loro confluenza.**

**Fig. 2, 3, 4 e 5. — Canalicoli biliari di varii diametri: nella fig. 5 si vedono vene biliari che vanno a risolversi nella rete capillare dell'acino.**

**Fig. 6 e 7. — Sezioni trasverse di canali biliari di forte diametro (Vedi testo).**

**Fig. 8. — Sezione trasversa di un condotto biliare con vene biliari sboccanti parte nell'acino, riunite in un grosso tronco, parte in un grosso ramo portale.**

***NB.* Le arterie furono iniettate in rosso; le vene in azzurro.**

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XIII. N. 4.

Labor. di Anatomia Patologica
diretto dal Prof. Dott. von Recklinghausen a Strasburgo.

# SU DUE CASI
DI
# CISTI NEL TESSUTO ADIPOSO DELL'ILO DEL RENE

## STUDIO
DEL

Dott. **Fabio RIVALTA**

(Tav. II).

Sul reperto di cisti situate nel tessuto adiposo dell'ilo del rene non trovasi menzione alcuna nella letteratura medica per quante accurate ricerche io mi abbia fatto.

Di tale avviso è pure il mio Maestro Prof. von Recklinghausen, a cui io mi sento in dovere di esprimere la mia viva riconoscenza per aver voluto offrirmi in quest'anno a Strasburgo, come oggetto di speciale studio, alcuni casi di cisti nel tessuto grasso dell'ilo renale, fornendomi a tale odon il ripetuto soccorso del suo consiglio.

### Primo caso.

Autopsia. — Riassumerò brevemente i dati più importanti della necroscopia eseguita il 3 febbraio 1888 dal Prof. von Recklinghausen nel cadavere di Pfister Enrico d'anni 73, proveniente dalla clinica psichiatrica.

Amputazione sotto la metà della coscia sinistra, ferita non ancora completamente chiusa.

Depositi brunastri alla superficie interna della dura madre, la quale è per tutta l'estensione della calotta craniana straordinariamente aderente. Forte edema della pia e fortissimo intorbidamento alla sua convessità e alla base ove è assai ispessita specialmente all'ingresso della fossa di Silvio.

Cavità della piccola pelvi totalmente occupata dalla vescica, che risale fino all'ombelico. Comprimendo, l'urina non esce.

Nella cavità pleurale sinistra liquido giallastro con qualche sedimento. Cuore essenzialmente ingrandito nel senso longitudinale. Pareti del ventricolo sinistro assai sviluppate. Scarsissimi punti sclerosati nell'aorta ascendente e discendente. Polmoni con numerosissimi focolai emorragici con piccoli punti chiari. (Incipiente infiltrazione broncopneumonica).

Milza piccola, molle.

Uretere sinistro senza apparente dilatazione, però la pelvi renale è evidentemente dilatata e contiene alquanta urina torbida. Alla superficie renale molte piccole cisti grosse fino ad un pisello con contenuto biancastro. Al taglio la sostanza corticale alquanto assottigliata.

Uretere destro distintamente dilatato: Il margine del rene destro è provveduto di superficie alquanto granulosa. Quivi la pelvi renale consta di due metà fortemente dilatate. Accanto ad un calice renale decorre un canale ripieno di pus tenace la cui parete è mediocremente spessa. Il pus forma fiocchi densi, in parte è saldamente aderente alla parete; la cavità decorre lungo i grossi vasi innanzi alla base di parecchi coni midollari senza che si possa dimostrare una comunicazione colle vene e colle arterie. Anche le vene come le arterie contengono soltanto sangue fluido. Somiglianti canali che circondano le papille trovansi anche in altri punti e così pure piccoli focolai bianchi nella sostanza corticale.

A sinistra scorgesi al di fuori di un bacinetto un canale ripieno di una massa gelatinosa essenzialmente situato in luogo del tessuto adiposo dell'ilo. Il summentovato canale consta di un sacco principale che ha evidentemente una parete propria, e questo dà un prolungamento che decorre alla regione esterna di un bacinetto dilatato.

I vasi all'ilo immutati.

Ghiandole linfatiche alla colonna vertebrale mediocremente piccole, normali. Nella vescica circa un litro di urina con sedimento alquanto torbido. L'uretra ha su di un lato, ove ella esce dalla vescica una piccola prominenza della mucosa. Il catetere passa costì facilmente. Nell'aorta addominale, che è ondulata, aumentano

d'alquanto le sclerosi. In ciascuna delle due metà prostatiche un adenoma grosso come il nocciolo di una ciliegia. Nella vena femorale sinistra un piccolo trombo aderisce ad una saccoccia valvolare.

Al disopra del moncone d'amputazione trovasi nella regione anteriore una cavità ripiena di pus essenzialmente situata 5 cm. al disopra dell'estremità del moncone amputato. La medesima si estende in alto nella fascia e contiene evidentemente pus verdastro che infiltra il tessuto della fascia.

Ad ulteriore esame, in seguito a nuovi tagli praticati nel tessuto dell'ilo del rene sinistro, m'accorsi della presenza di due nuove cavità perfettamente chiuse, con parete propria evidente, ad una certa distanza le une dalle altre e in piani differenti, situate pure nel tessuto adiposo. Su altre particolarità dirò più oltre unitamente al reperto microscopico.

Esame microscopico. — *Rene sinistro.* — A fresco non mi fu dato di poter fare alcun esame microscopico, avendo ottenuto per oggetto di studio i reni soltanto quando erano già stati induriti dapprima nel liquido del Müller, indi nell'alcool. Allora, prima di intraprendere sezioni longitudinali e trasversali in serie, raschiai parte del sottile strato di detrito che rivestiva la parete interna delle cisti del rene sinistro. Questo detrito mostravasi costituito da un tessuto straordinariamente ricco di cellule in massima parte piccole, rotonde o amorfe, assai fitte le une presso le altre, con protoplasma chiaro e nucleo grande, granuloso, intensamente colorato col carmino. Commescolate a queste, ma in numero assai più scarso, eranvi alcune cellule più grandi, meno intensamente colorate, di forma rotondeggiante oblunga o poligonale, con protoplasma finamente granuloso, con nucleo grande, regolarmente ovale, granuloso. Queste probabilmente erano cellule endoteliali proliferate. Inoltre trovavansi altre vere e proprie cellule fusiformi a protoplasma in gran parte omogeneo, splendente, con nucleo ovale ben distinto occupante gran parte del corpo cellulare. Queste ultime erano qua e colà sparse o trovavansi stivate le une presso le altre coi loro assi maggiori paralleli e corrispondenti alla direzione delle fibrille dei fascetti di giovane connettivo ad esse frapposte. Alcune di queste cellule isolate mostravano lunghi e sottili prolungamenti che si perdevano nei fascetti connettivali. Questo tessuto inoltre era riccamente iniettato di capillari sanguigni tortuosi, distesi, ripieni di sangue e ramificantisi in capillari più esili formanti un intreccio a maglie assai strette. Commescolati poi agli elementi cellulari esisteva gran numero di corpuscoli rossi stravasati, in parte disseminati, in parte disposti in veri cumuli.

I. *Cisti.* — La più piccola di tutte, situata nel tessuto adiposo dell'ilo che la separa dal parenchima renale da cui dista circa 11 mm., di forma sferica, del volume di un grano di canapa circa, con parete propria del tutto chiusa, dello spessore di circa 1 mm., senza alcuna comunicazione con qualche grosso vaso circostante, nè colla parete esterna di un calice di cui trovasi quasi a contatto. La parete interna è ricoperta di un sottile strato di detrito granuloso facilmente esportabile.

A sezioni trasversali, cioè parallele al maggior diametro del rene, la parete mostrasi costituita di un connettivo lasso straordinariamente infiltrato di piccole cellule rotonde nucleate, che formano, specialmente attorno ad alcuni vasi, ammassi irregolari che ne invadono anche l'avventizia e che, per essere quivi di formazione più recente, si mostrano più distinte e più intensamente colorate col carmino. La parete della cisti è senza limiti netti alla periferia ove l'infiltrazione parvicellulare si estende a guisa di rete e si perde lungo il connettivo che forma il sostegno del tessuto adiposo dell'ilo, ed è tutto all'intorno circondata dalle cellule adipose, parte delle quali trovansi già disseminate anche nello spessore della parete e si presentano al microscopio come piccoli vacuoli rotondi sparsi qua e colà nel tessuto cellulare, talora disposte in serie, e che vanno facendosi sempre più rare verso gli strati più interni della parete. Internamente non trovasi traccia nè di epitelio, nè di endotelio, essendo la zona più interna della parete costituita da un tessuto in istato di rammollimento e di disfacimento con corpuscoli rossi liberi, e da ammassi di piccole cellule rotonde in parte in istato di incipiente vascolarizzazione e organizzazione. I vasi nello spessore della parete sono riccamente sviluppati, distesi, ripieni di sangue, alcuni di mediocre calibro si mostrano pel loro lume, ed altri, minutissimi, serpigginosi, costituiscono una fitta maglia per tutta la parete. Nel lume di alcune arteriole trovansi abbondanti leucociti. Nello spessore della parete cistica trovansi, in alcuni tagli, lunghi fasci connettivali alternantisi col tessuto a piccole cellule, per cui la parete resta come distinta in due o più strati. Queste striscie connettivali, piuttostochè neoformate, sembrerebbero rappresentare gli stessi cordoni fibrosi che costituivano le trabecole di sostegno del tessuto adiposo. La cisti poi da un lato trovasi in immediato rapporto coll'avventizia di una vena di medio calibro, e dall'altro lato si fonde gradatamente colla cute fibrosa esterna di un bacinetto per mezzo di un breve tratto di connettivo lasso dell'ilo. Nel tessuto adiposo che separa la cisti dalla sostanza parenchimale del rene trovansi le sezioni trasverse di grossi vasi

venosi e arteriosi e quelle di piccoli tronchi nervosi isolati o specialmente disposti attorno alle grosse arterie.

II. *Cisti.* — Questa è di forma ovoidale, col maggior diametro lungo 12 mm. e diretto dall'ilo verso la periferia del rene, con parete del tutto chiusa, compatta, varia nello spessore da mezzo mm. fino a 3 mm. ed in alcuni punti anche di più, in causa di dense stratificazioni sulla superficie interna in parte esportabili. La medesima esternamente è in rapporto coll'avventizia di alcuni grossi tronchi vasali, senza però comunicare con questi e col tessuto adiposo dell'ilo che la limita tutto all'intorno, e trovasi a breve distanza dal rene.

All'esame microscopico la parete presentasi costituita dal solito tessuto ricco di piccole cellule rotonde e di cellule fusiformi, le quali formano stratificazioni distinte. Alla periferia è notevole l'infiltrazione di piccole cellule rotonde intensamente colorate col carmino, accumulate specialmente attorno ai piccoli vasi distesi, ripieni di sangue, e che si insinuano per lungo tratto fra le cellule adipose che limitano esternamente la cisti. Il tessuto a cellule fusiformi nucleate che costituisce una gran parte della parete della cisti presenta varie modificazioni. Alcune di queste cellule fusiformi trovansi regolarmente disposte le une presso le altre assai fittamente fino a porgere l'aspetto di un tessuto sarcomatoso, con abbondante intreccio di capillari non però così sviluppati come alla periferia della cisti, e qua e colà granuli di pigmento bruno in gran copia, sparsi o accumulati. Altre cellule fusiformi disposte in serie e col maggior diametro secondo la direzione delle fibrille dei fascetti connettivi costituiscono larghe e spesse trabecole nello spessore della cisti e nella direzione del suo asse maggiore. In qualche altro punto queste cellule fusiformi si collegano e si intrecciano irregolarmente le une colle altre in tutte le direzioni formando un reticolo nelle cui maglie trovasi una sostanza intercellulare chiara, trasparente, omogenea, che imprime al tessuto l'aspetto di tessuto mucoso. Alla superficie interna le solite modificazioni già descritte. In alcuni tagli scorgonsi nello spessore della parete stessa della cisti le sezioni trasverse di due piccole arterie con lume assai ristretto e con parete assai inspessita e in degenerazione amiloide. Alla periferia, attorno all'avventizia di alcune vene focolai di infiltrazione parvicellulare, come pure attorno ad alcuni spazi lacunari di figura irregolare oblunga o stellata, che si presentano come canali appiattiti ripieni pure di cellule rotonde (probabilmente linfatici).

III. *Cisti.* — Consta di due cavità comunicanti. La prima di queste di forma ovoidale, col diametro maggiore di 10 mm., con

parete propria, dura, compatta, dello spessore di circa un millimetro, situata fra due bacinetti da cui trovasi separata per mezzo di un sottile strato di tessuto adiposo, ed assai prossima alla sostanza renale. La superficie interna, leggermente scabrosa, su di un lato mostra una stretta fessura longitudinale, nella quale intromettendo lo specillo, esso si approfonda per circa un centimetro in una seconda cavità di forma irregolare, grande come un grano di mais e perfettamente chiusa, fornita di parete propria dello stesso spessore della prima e internamente parimenti non liscia. L'insieme di queste due cavità si può considerare come un'unica cisti divisa in due parti da un sepimento rappresentato da una introflessione della parete cistica.

L'esame microscopico rileva le stesse particolarità istologiche già descritte. Fra l'una e l'altra cisti la parete forma un rialzo a mo' di sperone ove trovansi le sezioni trasverse di un grosso tronco arterioso e venoso, nel quale ultimo è visibile un piccolo trombo parietale in via di organizzazione. In questo punto trovansi focolai di infiltrazione parvicellulare attorno all'avventizia di alcune piccole arterie e attorno al perineurio di parecchi tronchi nervosi disposti in gran parte circolarmente intorno alla grossa arteria. Alcune di queste piccole arterie mostrano il loro lume pieno di leucociti con scarsi corpuscoli rossi, e qualche altra un notevole ispessimento sclerotico dell'intima. Alla periferia i soliti focolai.

*Rene destro.* — L'esame delle sezioni trasversali della saccoccia principale di uno dei canali ripieni di pus che dall'ilo del rene destro portavansi alla base di parecchi coni midollari e di qui alla base delle piramidi fin contro alla sostanza corticale, dette lo stesso reperto che nel rene sinistro. Questa saccoccia trovavasi fra due piramidi di Malpighi al di fuori di due bacinetti e circondata dal tessuto adiposo. Così pure il raschiamento della parete mise in luce le stesse cellule rotonde a cumuli entro una sostanza intercellulare amorfa, trasparente (ialina), trabecole di cellule fusiformi strettamente stivate o sparse nel tessuto, e ricco sviluppo di capillari pieni di sangue e numerosi corpuscoli rossi liberi. Inoltre qua e colà parecchie cellule tre o quattro volte più grandi delle cellule rotonde, di figura rotondeggiante o poligonale con protoplasma granuloso e con nucleo e nucleolo assai evidente.

La parete della cavità cistica, assai spessa, presenta al microscopio le stesse proprietà istologiche che nel rene sinistro; soltanto, negli strati più esterni ove attorno ai capillari riccamente sviluppati trovansi recenti focolai di elementi linfatici notasi la presenza di un canale appiattito, di figura irregolare, a parete sottilissima,

il cui lume è occupato da un trombo organizzato e da numerose cellule endoteliali distaccate. Trovasi inoltre anche la sezione trasversa di un altro canale appiattito assai più grande, la cui parete, assai spessa, è costituita da un denso infiltrato parvicellulare e da un connettivo ricco di giovani cellule, limitato esternamente da zone concentriche connettivali. Questo grande canale lascia scorgere nel mezzo soltanto una assai stretta fessura irregolarmente sinuosa che contiene qualche piccolo ammasso di corpuscoli rossi. Il medesimo trovasi al di fuori della cìsti ed è da considerarsi come un prolungamento del canale principale che continuava la sacca cistica fino alla base di parecchie piramidi.

La parete del canale principale, che decorre in vicinanza di vasi arteriosi e venosi senza contrarre comunicazione, non differisce istologicamente da quella della cisti.

Nel parenchima renale in vicinanza della cisti numerosi focolai di raggrinzamento.

*Sostanza renale.* — Nel rene destro alla corteccia trovansi numerosi piccoli focolai di raggrinzamento e qualche focolaio di piccole cellule rotonde attorno alle capsule dei glomeruli. Abbastanza numerosi sono pure i glomeruli aboliti. Alla periferia numerose piccole cisti multiple, o più grandi isolate, con parete sottile ad epitelio pavimentoso, ripiene di sostanza colloidea o di detrito granuloso e alcune delle quali della grandezza di un grano di canapa. Qualche altra cisti più grossa situata alla periferia del rene, con parete connettivale sottile, senza traccia di rivestimento epiteliale o endoteliale, senza contenuto, raggiunge la grandezza di un pisello. Qualche infossamento alla superficie del rene presentasi al microscopio con abbondante connettivo cicatriziale entro cui trovansi vasi sclerosati e residui di canalicoli collabiti, e tutt'all'intorno notevole raggrinzamento dei canalicoli, cumuli di elementi linfatici, dilatazioni cistiche di canalicoli contorti e granuli o ammassi di pigmento bruno. Qua e colà nella sostanza renale mostransi arterie con intima assai ispessita e piccoli vasi contenenti molti leucociti, con ispessimento della tonaca interna o degenerazione amiloide di tutta la parete.

Nel rene sinistro ad un dipresso le stesse alterazioni, però sensibilmente meno spiccate che a destra.

**Secondo caso.**

Autopsia. — (*Dott. Kümmel. 2 luglio 1888*). — Gross Filippo d'anni 67. Ventricoli laterali cerebrali ripieni di gran quantità di sangue in parte coagulato e in parte liquido. Fortemente lacerata

la sostanza cerebrale di destra in corrispondenza del ginocchio del corpo calloso, e numerose emorragie capillari al lobo frontale sinistro. Depositi solidi sull'aorta. Polmoni fortemente concresciuti colla pleura costale, specialmente a destra. Qualche piccola caverna e parecchi piccoli focolai caseosi attorno ai bronchi.

Milza alquanto friabile.

All'ilo del rene sinistro, nel tessuto adiposo, una cisti grossa come una avellana, a parete sottile, liscia, ripiena di liquido chiaro. Nulla di speciale al rene destro.

Alla testa del pancreas un tumore che dietro ulteriore esame microscopico del Prof. von Recklinghausen fu dichiarato cancro con formazioni cistiche.

La cisti suaccennata, grossa come una nocciuola, di forma ovoidale, a parete assai sottile totalmente liscia e trasparente, come si riusciva a scorgere in quei punti in cui non era ricoperta dal tessuto connettivo e adiposo dell'ilo, era ripiena di liquido. La medesima era situata al punto d'unione del terzo inferiore coi due terzi superiori del rene e propriamente nel tessuto adiposo del seno renale, nello spazio intermedio di due bacinetti, dalla parete esterna dei quali trovavasi separata per mezzo di un sottile strato di connettivo lasso, e, senza addentrarsi nella sostanza renale, giungeva colla sua estremità periferica fino all'apice di due papille e l'estremità di una colonna del Bertin.

La parete della cisti era mollemente distesa, e, comprimendo anche con certa forza sulla medesima, il volume del liquido contenuto non diminuiva, ciò che dapprima fece credermi che la cisti non avesse alcuna comunicazione.

Prima di indurire il preparato per le ulteriori ricerche, punsi con precauzione la cisti e con un tubo di vetro capillare ne aspirai poche gocce di liquido che io esaminai subito a fresco.

Il liquido conteneva corpuscoli sanguigni (Vedi Fig. *c*) deformati, in scarsa quantità e forme assai mirabili di grandissime cellule (Vedi Fig. *a*) piatte, chiare, del tutto trasparenti e sottili, quasi omogenee e di figura irregolarmente poligonale, oblunga, alcune riunite le une alle altre in gruppi di tre o quattro e anche più, costituenti delicatissime cuticole semplici e trasparenti che fluttuavano nel liquido. I margini di queste cellule qua e colà frastagliati a mo' di dentellature e talvolta provvisti di sottili prolungamenti, presentavano in quasi tutte le cellule pieghettature, accartocciamenti, per cui le cellule assumevano le forme più strane ed inverosimili. Le medesime possedevano un nucleo generalmente piatto, elissoide, situato ordinariamente nel mezzo della cellula e col suo

asse più lungo disposto parallelamente all'asse longitudinale di questa e fornito di un nucleolo, quando visibile, esso pure oblungo, od anche di due. In qualche punto della cellula, e a preferenza attorno al nucleo, scorgevasi poco protoplasma granuloso ed il restante corpo cellulare presentavasi del tutto omogeneo. Alcune cellule poi mostravano piccoli granuli splendenti, e specialmente attorno ai nuclei, dovuti ad incipiente metamorfosi grassa, ed altre mostravano più nuclei in parte sformati, forse per rammollimento e fusione di più cellule in una sola. Oltre a queste più grandi cellule e ai corpuscoli sanguigni trovavansi nel liquido altre cellule endoteliali più piccole (Vedi Fig. *b*), di figura poligonale, con protoplasma granuloso e nucleo rotondeggiante ben evidente, e residui di esse (nuclei liberi).

Per la stessa apertura praticata insufflai dell'aria nella cisti con un altro tubo di vetro acuminato più grande. Vidi allora la cisti, per la grande estensibilità della parete, gonfiarsi circa il doppio del suo volume e, chiudendone contemporaneamente l'orificio, a conservare la nuova forma. Nello stesso tempo insufflando ad uno ad uno i vasi dell'ilo ed i piccoli vasi beanti attorno alla cisti ed i circostanti calici pel lume dell'uretere, la medesima non si gonfiava punto. Tutte queste prove, quantunque di un valore non esclusivo, mi avevano sempre più convinto che la cisti fosse a parete chiusa, perciò, dopo aver estratto una certa quantità di liquido per l'esame chimico, la aprii praticando un'incisione secondo il suo diametro maggiore, cioè dall'ilo del rene verso la periferia attraversando contemporaneamente tutto lo spessore dell'organo.

La lunghezza della cisti a pareti collabite equivaleva a 19 mm. La parete interna mostravasi di aspetto lucente biancastro, a superficie levigata con qualche lieve ineguaglianza e prominenza e attraversata da qualche tenue sepimento membraniforme, uno dei quali situato alla estremità periferica della cisti divideva la medesima completamente in due concamerazioni, di cui la più piccola della grandezza di un pisello. Poco al disotto di questa seconda concamerazione, e, corrispondentemente alla estremità della cavità principale rivolta alla sostanza renale, trovavasi una piccola apertura circolare del diametro di circa due millimetri la quale continuavasi in un canale. Poco lungi da questa apertura e allo stesso livello un esilissimo sepimento filiforme congiungeva due punti opposti della parete cistica. La superficie interna della cisti presentava alcune sottili impressioni digitate con leggere solcature ed insenature simili a quelle dei muscoli pettinati del cuore. Però anche in questi punti la parete era lucente e levigata. Qua e colà notavasi

pure qualche piccola punteggiatura o striatura sottilissima pigmentata. Da un lato trovavasi una piccola prominenza della parete dovuta all'apice di una papilla che sporgeva alquanto entro la cavità essendo ricoperta dalla parete di un calice e da quella della cisti stessa. Dall'altro lato alcune diramazioni vasali di piccolo calibro giravano attorno alla parete cistica partendo dall'ilo, e, intromettendosi fra essa e il tessuto adiposo, si portavano alla periferia. Queste diramazioni provenivano da due tronchi vasali dell'ilo assai prossimi l'uno all'altro, evidentemente l'uno una piccola arteria e l'altro una piccola vena, ed insufflando nel loro lume esse disegnavano tosto larghe diramazioni arborescenti subito al disotto della tenue parete della cisti.

Immergendo poi il pezzo di rene nell'acqua e insufflando aria con un tubo capillare nell'orificio del canale d'uscita della cisti, notai che l'ariá sfuggiva a bollicine da una minuta apertura situata alla base di una piramide e corrispondente alla superficie del taglio che, praticato attraverso la cisti, aveva compreso tutto lo spessore del rene. Allora seguendo con un sottilissimo specillo il decorso di questo canale nell'altra sezione del rene, mi accorsi che il medesimo, man mano aumentando di calibro, andava a terminare a fondo cieco contro la parete della cisti stessa dalla quale soltanto restava chiuso, ed era situato poco distante dall'apertura del canale d'uscita.

Dopo aver eseguito acconciamente vari tagli per seguire con un crine tutto il canale nel suo decorso, mi avvidi che appena pochi millimetri lungi dalla cisti esso si suddivideva in numerosi piccoli rami, i quali, situati dapprima nel tratto di congiunzione di due piramidi di Malpighi, si suddividevano e s'assottigliavano sempre più finchè, giunti alla base delle piramidi al limite della sostanza corticale, alcuni assai esili perdevansi in questa, altri per varie direzioni, diminuendo sempre di calibro, diramavansi circuendo la base delle piramidi, di dove alcuni pochi dirigevansi nuovamente verso l'ilo e altri dalla parte opposta.

Però, fra tutte queste suddivisioni del canale d'uscita, una tuttavia manteneva sempre un calibro maggiore delle altre, quantunque andasse gradatamente rimpicciolendosi man mano s'allontanava dalla cisti.

Inoltre questo canale che sembrava privo di parete propria era per un gran tratto accompagnato da un piccolo vaso a parete assai evidente.

Praticando numerose sezioni verticali e orizzontali e facendo uso dello stesso crine potei accorgermi che il dotto d'uscita della cisti, dopo aver mantenuto per breve tratto una direzione orizzontale,

si portava man mano in alto raggiungendo la base di una piramide, circuiva la medesima per portarsi nuovamente in basso verso l'ilo aumentando di calibro nuovamente presso la cisti, ove terminava a fondo cieco e dallo stesso lato del punto d'uscita, da cui era distante meno di mezzo centimetro.

La chiusura di questo canale, come si è detto, era costituita dalla parete stessa della cisti, e il suo decorso totale poteva paragonarsi ad un giro di spirale i cui punti estremi fossero molto ravvicinati.

La parte iniziale e terminale del canale, alquanto dilatate, raggiungevano, la prima, il diametro di circa due mm. e la seconda di un millimetro e mezzo, mentre la porzione media dopo le numerosissime diramazioni si riduceva così sottile da lasciare appena appena l'adito ad un crine sottilissimo.

La cisti non possedeva alcun altro foro d'uscita.

Il liquido contenuto (2 cc. circa), tenue, acquoso, incoloro, limpido, inodoro, presentava una reazione alcalina e non possedeva parti costitutive dell'urina.

Esame microscopico. — La parete cistica è così sottile che, esaminata direttamente al microscopio per la sua interna superficie, si mostra costituita di esilissime fibrille connettivali strettamente e fittamente feltrate fra di loro con qualche scarsa cellula connettiva, o disposte a fascetti ondulati delicatissimi. Nessuna traccia di cellule endoteliali, soltanto qua e colà sulla faccia interna qualche corpuscolo rosso sanguigno.

A sezioni longitudinali della cisti la parete presentasi costituita di un sottile strato di tessuto connettivo ondulato con fibrille delicatissime a decorso longitudinale, che vanno facendosi man mano fitte verso la periferia ove trapassano nei fascetti connettivali dell'ilo, che insieme al tessuto adiposo circonda tutt'attorno la cisti e la separa dalla parete di un bacinetto molto prossimo e di una grossa vena. La medesima non presenta tracce di rivestimento endoteliale e mostra lievi insenature e prominenze.

A sezioni trasversali la cisti insieme ai grossi vasi arteriosi e venosi è tutta circondata da tessuto adiposo. Ad una estremità della stessa trovasi un'altra cavità più piccola, di forma irregolare, stellata, a parete identica alla prima con cui non ha comunicazione di sorta, ma trovasi in contatto con questa per mezzo di un sottilissimo strato di connettivo lasso. Essa pure è circondata da tessuto adiposo.

In entrambi le cavità non trovasi propriamente un rivestimento endoteliale, però qualche rara cellula endoteliale riscontrasi qua e

colà sparsa sulla superficie interna della cisti. Esternamente alla parete trovansi in grande prossimità le sezioni trasverse di tronchi arteriosi e venosi di piccolo calibro, e piccoli tronchi nervosi disposti specialmente attorno all'avventizia dei vasi, i quali decorrono attorno alla cisti in direzione del suo asse maggiore.

Praticando tagli trasversali in serie del canale di uscita della cisti, assai vicino alla medesima esso mostrasi come un ampio spazio lacunare senza contenuto, di figura rotondeggiante e leggermente schiacciata, fornito di una parete sottile di un connettivo a fibrille delicate che in parte trovasi a diretto contatto colla sostanza renale e in parte è ravvolta dal connettivo che accompagna una piccola arteria ed una piccola vena, che sono in contatto colla parete esterna del canale mediante le loro avventizie. Internamente solo in qualche punto è visibile qualche cellula endoteliale isolata o insieme vicine formanti un semplice strato.

Sparsi qua e colà nel connettivo circostante e specialmente attorno ai vasi trovansi numerosi granuli di pigmento bruno.

Di mano in mano il canale d'uscita si allontana dalla cisti, esso presenta nei tagli, un graduale rimpicciolimento del suo lume e attorno ad esso veggonsi le sezioni trasverse di nuovi canali appiattiti di figura irregolarmente poligonale e preferentemente ristretti ad angolo ad una estremità e dall'altra slargati, forniti della stessa parete sottile connettivale che in qualche taglio mostrasi per lunghi tratti rivestita di un semplice strato di cellule endoteliali e specialmente agli angoli ove la parete forma prominenze e insenature come fosse pieghettata.

Questi larghi spazi senza contenuto, con parete così sottile e che superano in ampiezza il lume dei vasi sanguigni vicini che essi accompagnano circondati dallo stesso connettivo, hanno l'aspetto di canali linfatici notevolmente dilatati e non sono che ramificazioni del canale principale, come emerge chiaramente dall'esame della serie dei tagli.

Il dotto d'uscita, seguendo sempre i vasi sanguigni, dalla cui guaina connettiva trovasi coinvolto, e continuamente accompagnato dai soliti canali appiattiti, man mano che si allontana dalla cisti, va sempre più restringendosi assumendo dapprima una figura irregolarmente poligonale fino a raggiungere alla superficie basale di una piramide una piccola figura triangolare coi due lati in contatto dell'avventizia di due piccole arterie.

Notevole il fatto che uno dei canali appiattiti, e questo soltanto, presentavasi ripieno di corpuscoli rossi, forse per comunicazione contratta con una piccola vena. In questo fatto probabilmente tro-

vasi la spiegazione della presenza di corpuscoli rossi nel liquido della cisti.

Il canale principale ed i vasi concomitanti nei diversi tagli si trovano sempre fra i limiti della sostanza tubulare e glomerulare.

Si è già detto che il dotto d'uscita della cisti diminuendo man mano di calibro, dopo aver raggiunto la base di una piramide di Malpighi e dopo averne circuito tutto l'arco basale, si portava nuovamente verso l'ilo aumentando di nuovo d'ampiezza presso la cisti ove terminava a fondo cieco in vicinanza del dotto d'egresso. Ora, praticando sezioni trasverse in questo punto, il canale mostrava un'ampia apertura di figura rotondeggiante, senza contenuto, a parete alquanto spessa con piccole insenature, rivestita internamente in qualche punto da endotelio e costituita di lunghi fascicoli di connettivo lasso gli uni disposti vicino agli altri concentricamente. Accompagnavano il canale, che confinava da un lato collo strato esterno della parete di un bacinetto, due piccole arterie.

Di mano in mano che i tagli s'allontanavano dalla cisti, attorno al canale principale vedevansi altri canali appiattiti che in alcuni preparati raggiungevano il numero di sei, alquanto più piccoli, di forma poligonale con piccole insenature angolari rivestite da un semplice strato endoteliale e senza contenuto di sorta. Questi canali, dovuti pure a diramazione del principale, trovavansi tutti nello stesso connettivo che accompagnava i tronchi vasali.

Dilacerando l'esilissimo sepimento filiforme già descritto che congiungeva due punti opposti della parete cistica, esso mostravasi formato di fascetti di connettivo lasso con molte cellule connettive e qualche esilissimo capillare.

Il parenchima renale pressochè normale.

---

Il Klebs (1) parlando di cisti sierose, che egli ammette poter avere la stessa origine delle cisti dermoidi o poter provenire dal sistema linfatico o da strozzamento di canali delle mucose, asserisce d'aver trovato una volta una cisti sierosa con superficie fibrosa alquanto spessa accanto alla pelvi renale sinistra. Però noi non sappiamo esattamente quali rapporti di somiglianza questa cisti avesse con quelle studiate da noi e specialmente colla cisti del 2° caso in cui la parete invece era

(1) Klebs, « Handbuch der pathologischen Anatomie », Vol. I, p. 332.

così sottile da potersi paragonare ad una sierosa, giacchè il Klebs si limita a questi pochi dati senza fare alcun accenno sulla genesi, sulle dimensioni, sul contenuto, ecc. della medesima.

Del resto nessun autore fa menzione alcuna relativamente alla presenza di cisti situate nel tessuto adiposo dell'ilo del rene, come nei due casi già studiati, i quali però fra di loro presentavano differenze notevoli, quantunque in entrambi, sia la sede delle cisti che i loro rapporti di vicinanza coi bacinetti e coi vasi, la direzione e il decorso dei canali d'egresso fossero identici.

Infatti nel primo caso le cisti erano molteplici e situate in ambo i reni, con contenuto parvicellulare, alcune del tutto chiuse, altre con canale d'uscita decorrente lungo i grossi vasi fino alla base di parecchi coni midollari senza contrarre comunicazione alcuna colle vene e colle arterie. Le loro pareti assai spesse erano formate da un tessuto ricchissimamente infiltrato di cellule rotonde e da un tessuto a cellule fusiformi con ricca formazione di vasi. Inoltre avvertivasi pure la presenza di altre cellule già state descritte e da considerarsi come probabili cellule endoteliali proliferate.

Nel secondo caso la cisti era invece unica, grande, con contenuto acquoso in cui erano sospese assai grandi cellule endoteliali di forma irregolarissima, qualche corpuscolo rosso ed inoltre provveduta di un canale d'uscita a parete connettivale sottile e che accompagnava esso pure i vasi fino all'arco basale di piramidi di Malpighi.

È noto che la dilatazione di uno spazio cavo preesistente o la formazione di un nuovo spazio cavo in un tessuto costituiscono la base di ogni formazione cistica.

Ora nei nostri due casi la presenza dei canali di egresso ci conduce ad ammettere che le cisti fossero dovute a dilatazione di un canale preesistente, forse della stessa specie. Ciò relativamente alla sede del loro sviluppo.

Quanto alla loro origine noi potremmo formulare l'ipotesi che queste ectasie fossero congenite in entrambi i casi e che

soltanto nel primo fossero poi cadute in preda ad infiammazione per un principio irritativo provenuto, nel nostro caso, dall'esterno, come vedremo fra poco.

Tali modificazioni nelle cisti furono già descritte dal Virchow (1), il quale asserisce che la loro parete può divenire sede di forti irritazioni con consecutiva secrezione purulenta, per cui il contenuto acquista un aspetto torbido, talvolta bianco giallastro o addirittura purulento, come difatti si osservò nelle cisti del primo rene.

Ciò nonostante è pure ammissibile che nel primo rene le cisti fossero di nuova formazione e direttamente dipendenti dall'infiammazione di canali preesistenti, cioè nel nostro caso di vasi sanguigni, e più propriamente di vene, o di vasi linfatici dell'ilo. Il secreto infiammatorio avrebbe cagionato la obliterazione di questi vasi, da cui le locali ectasie e quindi l'ulteriore organizzazione ed ispessimento delle pareti cistiche.

Ed invero, in queste ultime la nuova formazione connettiva trovavasi nei più diversi stadi di organizzazione, cioè si aveva dalla presenza di un tessuto a piccole cellule rotonde con formazione di vasi fino a quella di un tessuto a cellule fusiformi ora simile a tessuto sarcomatoso, ora a tessuto mucoso, ciò che concorda con quello che la Patologia ha già dimostrato, cioè che nell'organizzazione del connettivo consecutiva a neoplasia infiammatoria, dalle cellule originariamente amorfe o rotonde si ha il passaggio in un tessuto a cellule fusiformi da cui poi si originano ulteriormente i fasci di tessuto connettivo (2).

Nei diversi tagli delle cisti del primo caso ed in entrambi i reni erano visibili nel lume di alcune piccole arterie, di alcune piccole vene e di alcuni canali appiattiti di figura irregolarmente stellata numerosi leucociti e attorno all'avven-

---

(1) Virchow, « Die krankhaften Geschwülste », vol. I, p. 253, 1863. V. anche Uhle e Wagner, « Handbuch der allgemeinen Pathologie », 1874, p. 650.

(2) Rindfleisch, « Lehrbuch der Pathologischen Gewebelehre », 1878, pag. 61 e 73.

tizia di queste piccole arterie e vene e attorno a questi spazi appiattiti notavansi focolai di infiltrazione parvicellulare, come pure attorno al perineurio di parecchi piccoli tronchi nervosi.

Ora, quando nei vasi linfatici, come nelle arterie e vene, trovasi vero pus, è dall'esterno che negli stessi è penetrato (1), e nel nostro caso il punto d'origine dell'assorbimento purulento nelle vie sanguigne e linfatiche doveva riconoscersi in quella cavità (vedi autopsia) che trovavasi poco al disopra e anteriormente al moncone amputato, ripiena di pus, il quale si estendeva in alto infiltrando il tessuto della fascia.

Che infine queste cisti si fossero sviluppate esclusivamente nei linfatici dell'ilo per trombosi, ciò si deve ammettere come molto probabile.

Nel seno renale infatti trovansi numerosi tronchi linfatici che accompagnano i vasi sanguigni nel parenchima renale. E nel nostro caso le ectasie ed i canali d'egresso erano in prossimità di arterie e di vene che accompagnavano senza comunicare con queste. Molti canali appiattiti con parete sinuosa mostravansi pieni di cellule rotonde con focolai circostanti e per una serie di tagli alla periferia di una cisti era distintamente visibile un grande canale appiattito a parete sottilissima il cui lume era totalmente occupato da un trombo organizzato e da numerose e grandi cellule endoteliali distaccate.

Relativamente alle trombosi linfatiche con ectasie accenna già Virchow (2) nel suo *Archivio* e altrove parlando della metrite e parametrite diffusa, e ricorda come già Cruveilhier avesse sollevato l'attenzione specialmente in quelle circostanze in cui i vasi linfatici non di rado per larghe estensioni si dilatano e si riempiono di masse variamente consistenti o fluide, gialle o bianco giallastre e non di rado purulente.

---

(1) Foester, « Handbuch der speciellen Pathologischen Anatomie », 1863, vol. II, 800.

(2) *Virch. Archiv.*, XXIII, 1862, p. 421. *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin*, p. 613, 1856.

L'allargamento, come Cruveilhier (1) descrive, talvolta è ampollare e trovansi sacchi isolati o disposti in fila a rosario, della grossezza di un grano di miglio fino ad un'avellana, che, aperti, mostrano una speciale membrana liscia di rivestimento da cui si lascia staccare facilmente il contenuto bianco giallastro consistente o polposo o cremoso.

Virchow spiega queste alterazioni siccome provenienti da una trombosi linfatica del tutto simile alla trombosi delle vene, con successiva infiammazione della parete linfatica.

Le cisti del primo caso adunque potevano, essendo preesistenti, essersi infiammate in seguito all'operazione, oppure essersi originate direttamente per trombosi linfatiche con ulteriore infiammazione ed ispessimento delle pareti per proliferazione connettivale, ed i canali ripieni di pus che decorrevano lungo i grossi vasi non rappresentare che vasi linfatici dilatati ed in preda ad infiammazione.

Nel secondo caso la cisti non aveva rapporto coll'infiammazione, doveva quindi essere congenita o per lo meno sviluppatasi da disposizioni congenite. La medesima trovavasi esternamente a contatto, senza però comunicare, con diramazioni arteriose e venose dirette secondo l'asse maggiore della cisti e che al di là di essa ne accompagnavano il canale d'egresso nel parenchima renale.

Ora, se si considera che il canale d'uscita per la sua parete sottile con insenature, in qualche punto rivestita di endotelio, seguiva la stessa direzione di distribuzione dei vasi sanguigni e mandava inoltre ramificazioni, che al microscopio presentavansi come larghi canali appiattiti, attorno al canal principale, irregolarmente poligonali, senza contenuto, a parete sottile con insenature e rilievi, rivestita internamente per qualche tratto da un semplice strato di cellule endoteliali, riesce chiaro come la cisti provenisse da ectasia in un linfatico.

---

(1) Cruveilhier, « Traité d'Anatomie Pathologique générale », t. II, p. 822 e seg.

Ectasie, varicosità, non v'è territorio del sistema linfatico dove non sieno state osservate. Il Klebs (1) però ci descrive proprie e vere cisti linfatiche del collo per dilatazione e strozzamento di vasi linfatici e talvolta da assumere sì grandi proporzioni fino a produrre disturbi circolatorî e di deglutizione. Queste cisti possedevano una membrana sottile simile ad una sierosa ed in un caso erano rivestite con epitelio piatto, inoltre contenevano un liquido colle stesse proprietà fisico-chimiche di quello della nostra cisti.

Nel nostro caso poi il liquido all'esame microscopico, oltre alle cellule endoteliali, mostrava anche corpuscoli rossi del sangue in scarsa quantità. Ora la presenza di questi ultimi non costituisce un argomento sicuro per escludere l'origine linfatica della cisti, giacchè la letteratura medica è abbastanza ricca di casi in cui nel liquido di dilatazioni linfatiche fu notata l'esistenza di corpuscoli rossi. Uno di questi ce lo riferisce Virchow (2) ed un altro Georgevick (3) negli *Archivi di Langenbeck*. Klebs già nelle sue cisti del collo summentovate parla di formazioni villose o papillari interne, ricche di vasi che possono cagionare emorragie. Sappey (4) narra un caso in cui una notevole proporzione di globuli sanguigni trovavasi in dilatazioni linfatiche dello scroto, e Desjardins (5) ne riferisce un altro in cui il sangue trovavasi in dilatazioni varicose della rete linfatica superficiale del derma. Brechet (6) finalmente descrive un caso interessantissimo in cui i rispettivi tronchi dell'addome e del cavo pelvico sboccanti nel dotto toracico ed il dotto stesso erano ripieni di masse sanguigne.

---

(1) Klebs, loc. cit., p. 95-96.

(2) Virchow, « Die krankhaften Geschwülste », vol. III, p. 488.

(3) Vladan Georgevick, *Arch. f. kl. Chir.* vol. XII, p. 641.

(4) Sappey, « Description et Iconographie des Vaisseaux lymphatiques considérés chez l'homme et les vertébrés », 1885, p. 8.

(5) Desjardins, « Mémoire sur un cas de dilatation variqueuse du réseau lymphatique superficiel du derme » (*Mém. de la Soc. de biologie*, année 1854, p. 25).

(6) Brechet, « Le système lymphatique », 1836, tab. 3.

In quasi tutti questi casi l'origine del sangue era molto oscura.

Nel nostro caso però, quantunque non si potesse esattamente stabilire la causa della presenza dei corpuscoli rossi nel liquido della cisti, pure non è del tutto improbabile che una piccola comunicazione esistesse fra una o più diramazioni del canale principale con una qualche piccola vena. A tale riguardo ricorderò come dall'esame microscopico di parecchi tagli risultasse un fatto assai notevole, cioè, che fra i canali appiattiti attorno al canale principale d'uscita, uno, a parete sottile come gli altri, mostravasi ripieno di corpuscoli rossi. Gli è forse questo canale secondario che, avendo contratto comunicazione probabilmente con una vena, faceva provenire i corpuscoli sanguigni nel liquido della cisti.

Per quanto poi si riferisce alla presenza nello stesso liquido, di quelle forme singolari di assai grandi cellule endoteliali sopra descritte, richiamerò l'attenzione sul fatto che, per quanto mi sappia, non furono ancora mentovate da alcuno.

Strasburgo, 8 agosto 1888.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XIII. N. 5.

# INTORNO AL PRETESO « BACILLUS MALARIAE »

DI

## KLEBS, TOMMASI-CRUDELI E SCHIAVUZZI

OSSERVAZIONI

DEL

Dott. **Camillo GOLGI**.
Professore di Patologia generale ed Istologia
nell'Università di Pavia.

## I.

Annunzio di importanza veramente eccezionale dava il Prof. Tommasi-Crudeli alla R. Accademia dei Lincei, nella sua adunanza del 4 aprile 1886:

Dall'aria dei dintorni malarici di Pola d'Istria, il Dott. Bernardino Schiavuzzi aveva ottenuto la coltura pura di uno schizomicete bacillare, assolutamente identico al bacillo che lo stesso Tommasi-Crudeli e Klebs avevano precedentemente descritto col nome di *bacillus malariae.*

I preparati che nel fare l'importante comunicazione venivano dal Tommasi-Crudeli presentati ai Lincei, stavano a prova dell'asserita identità. Però lo stesso Prof. Tommasi-Crudeli assennatamente rilevava, che, se non poteva esservi dubbio sulla identità morfologica del bacillo di Schiavuzzi con quello precedentemente descritto come rappresentante del fermento malarico, pel coronamento della dimostrazione che l'annunciato bacillo di Pola fosse veramente il *bacillus malariae*, mancava la dimostrazione della sua specificità patogenica.

« Se si arriverà a produrre per mezzo dello schizomicete isolato da Schiavuzzi », così pronunciavasi il Prof. Tommasi-Crudeli, « le febbri che abbiano tutte le caratteristiche cliniche ed anatomiche delle febbri da malaria, la questione etiologica potrà considerarsi come risoluta » (*Rendiconti della R. Accademia dei Lincei*).

Non corrispondono all'assennato riserbo contenuto in questa prima parte della comunicazione, le osservazioni che il Prof. Tommasi-Crudeli nella stessa adunanza ha voluto fare in aggiunta; per es., che i corpi ameboidi descritti da Marchiafava e Celli e che gli stessi supposero di natura parassitaria, altro non fossero che l'espressione di una degenerazione del protoplasma dei globuli rossi....; nè esser fatto che possa sorprendere quello dei movimenti ameboidi, giacchè « *ogniqualvolta* il protoplasma dei globuli rossi soggiace ad una metamorfosi regressiva graduale, esso acquista una motilità più o meno manifesta e talvolta ragguardevolissima ».....; che « in *molti stati febbrili* il protoplasma dei globuli rossi si distrugge, convertendosi in lunghi filamenti incolori i quali hanno movimenti vivacissimi e nuotano nel plasma del sangue, flagellando e spostando i globuli rossi ancora intatti ».

Da chi fosse stata fornita la dimostrazione che le forme ameboidi, descritte da Marchiafava e Celli, altro non fossero che un'espressione della degenerazione dei globuli rossi, il Prof. Tommasi-Crudeli certo non avrebbe potuto dirlo, giacchè, fino allora, nessuno aveva pur pensato di accingersi a siffatta dimostrazione. È bensì vero che al Congresso Medico Internazionale di Copenaghen, tenutosi nel 1884, il Prof. Tommasi-Crudeli aveva espresso l'opinione che le alterazioni del sangue dei malarici, nel precedente anno descritte da Marchiafava e Celli, si dovessero interpretare quali manifestazioni di un processo degenerativo; ma trattossi semplicemente di un'opinione personale o di un'ipotesi alla quale, evidentemente, non potevasi attribuire il significato di una dimostrazione.

Quali sieno gli *stati febbrili* nei quali dovrebbe essere così

facile verificare la distruzione dei globuli rossi e la loro conversione in mobili filamenti, Tommasi-Crudeli nemmeno avrebbe potuto farcelo sapere; nè io potrei supporre egli abbia pensato di assimilare le condizioni in cui i globuli rossi possono trovarsi nel sangue circolante dei febbricitanti, con quelle dei noti sperimenti di Schultze. D'altra parte è notorio che le caratteristiche alterazioni dei globuli rossi nei malarici, ancora più che durante la febbre lieve o mediocre od alta, si trovano nell'apiressia (su ciò che puossi riscontrare nei diversi periodi delle febbri intermittenti, io ho ripetutamente richiamata l'attenzione dei patologi); mentre la formazione dei filamenti mobili derivanti dalla decomposizione dei globuli rossi, secondo i noti sperimenti di Schultze, ha luogo quando nei preparati di sangue fuori dell'organismo la temperatura è artificialmente portata a 52 C. (1) (non a 42°-48° C., come a Tommasi-Crudeli è piaciuto di scrivere nella sua nota (2)).

E molto meno avrebbe potuto appoggiare l'asserzione sua che movimenti ameboidi, simili a quelli verificati nel così detto *plasmodium malariae*, si possano parimenti verificare *ogni qualvolta* il protoplasma dei globuli rossi soggiace ad una metamorfosi regressiva.

Ma se poco addicentisi al riserbo scientifico parvero i giudizii espressi nelle righe qui ricordate, ancora meno giustificabili ne si presentano altri giudizii ed asserzioni esistenti in una successiva nota ai Lincei, per es.: che la segmentazione dei parassiti malarici « descritta da Golgi » (segmentazione che a lui piacque di tradurre come formazione di un *detrito granulare*) « si vede frequentissimo nei globuli rossi del sangue quando si disorganizzano, anche se vengono disorganizzati da un'azione violenta, quale è quella che esercitano

---

(1) *Archiv für mikroskopische Anatomie,* vol. 1°, pag. 26, 1865.

(2) L'errore è tanto grave, e di tal natura da cambiare rilevantemente il valore dell'argomentazione, che, parmi, avrebbe meritato, da parte dell'autore, una correzione in qualcuna delle note da lui successivamente pubblicate.

su di essi le scariche elettriche »; e per meglio precisare, il Tommasi-Crudeli, non si è peritato ad asserire, che la mia figura rappresentante l'inizio del processo di segmentazione dei parassiti malarici « trova il suo esatto parallelo nella figura III di Rollet che rappresenta il primo effetto di una scarica elettrica sul globulo rosso del sangue della rana »! (*Rendiconti della R. Acc. dei Lincei*, seduta del 2 maggio 1886).

Davvero che nel leggere asserzioni come queste, si è obbligati a credere, che, lungi dall'aver studiato nel vero i fatti sui quali si pronunciava, il Prof. Tommasi-Crudeli non si è nemmeno presa la briga di fare un riscontro delle figure mie con quelle di Rollet!

---

Se non che, tutto questo non rappresenta che un preludio nello svolgimento della controversia.

Devo ora soggiungere che quanto vi era di incompleto riguardo al significato della comunicazione fatta nell'aprile, parve trovasse il suo completamento nel seguente nuovo annuncio, che, il 5 dicembre di quell'anno, lo stesso Prof. Tommasi-Crudeli faceva all'Accademia dei Lincei.

Il bacillo dell'atmosfera malarica di Pola, già riconosciuto morfologicamente identico al così detto *bacillus malariae*, ed ottenuto in coltura pura da Schiavuzzi, nelle mani di questi « s'è dimostrato veramente capace di produrre, nei conigli, febbri aventi tutte le caratteristiche delle febbri di malaria; e negli animali infettati mediante colture purissime di quel bacillo, i globuli rossi del sangue subiscono quelle alterazioni che Marchiafava e Celli hanno descritto come caratteristiche dell'infezione malarica » (*Rend. della R. Accademia dei Lincei*).

Dall'intonazione dei giudizii precedenti di Tommasi-Crudeli si può facilmente argomentare quali dovessero essere i suoi giudizi nuovi, dopo l'annuncio qui accennato e più ancora dopochè un autorevole osservatore parve aver dimostrato che

le alterazioni dei globuli rossi giudicate caratteristiche della malaria, si possono, quando si voglia, con espedienti semplicissimi, artificialmente riprodurre.

*Di plasmodi della malaria non doversi più parlare*, così proclamava Tommasi-Crudeli, essere espressione di *infatuazione* quanto in Italia e fuori era stato scritto a proposito del così detto plasmode; infine la questione della natura delle alterazioni da Marchiafava-Celli e Golgi giudicate caratteristiche della malaria, *essere ormai risoluta brillantemente risoluta* (*Rend. della R. Acc. dei Lincei*, seduta del 1° maggio 1887).

A questo punto è pur necessario io dichiari, che se tutte codeste proclamazioni e l'eco da esse derivata, han potuto in me suscitare un sentimento di tristezza, pel tono con cui eran fatte, non valsero però mai a far entrare la più tenue ombra nel campo delle mie convinzioni.

Nè mi son commosso di più, quando lessi che il celebre botanico di Breslau, Ferdinando Cohn, in una lezione tenuta nel giugno 1887 presso la Schlesichen Gesellschaft für vaterlandische cultur, asseriva che, in seguito a soggiorno in Pola, aveva potuto verificare l'esattezza delle esperienze di Schiavuzzi, e dichiarandole decisive nella questione, s'impegnava di pubblicarle nell'autorevole periodico, *Beiträge zur Biologie der Pflanzen*, da lui diretto.

Egli è che le mie convinzioni erano appoggiate, non già su dati dottrinali o sopra verifiche fatte alla leggera, ma su centinaia di osservazioni con scrupolosa cura raccolte ed insistentemente controllate e che qui e altrove (ho fatto osservazioni, non soltanto a Pavia, ma anche nella maremma toscana, ed in diverse località malariche della Sardegna) io aveva l'opportunità di riconfermare e far constatare ai colleghi l'esistenza e l'esattezza delle leggi che ebbi la fortuna di verificare, sia intorno allo sviluppo dei parassiti malarici, sia riguardo alla corrispondenza del ciclo evolutivo di essi col ritorno degli accessi febbrili.

Riguardo alle constatazioni di Cohn, trovai facile darmene

ragione, non essendo punto strano che un cultore della biologia vegetale abbia potuto credere le oscillazioni termiche presentategli da Schiavuzzi, espressione di accessi di terzana o quotidiana, mentre, a quel grado, nei conigli, sono invece oscillazioni perfettamente normali. — Se erano presentate come patologiche da medici, come potevano non essere giudicate tali da un botanico?

Per egual ragione non potè recarmi sorpresa che lo stesso Cohn giudicasse corrispondenti alle alterazioni malariche, le alterazioni dei globuli rossi rappresentate da semplici spazii chiari o da altre deformazioni diverse (quelle riprodotte nelle figure di Schiavuzzi), come sempre si riscontrano anche nel sangue dei conigli sani. Egli non sarebbesi certamente a quel modo pronunciato, se qualche volta avesse veduto forme malariche vere. Però da uno scienziato di grande merito, quale è il Cohn, era da aspettarsi maggior cautela di giudizio in cose di non stretta sua competenza.

Infine, chi abbia per unico obbiettivo della ricerca, la conoscenza dei fatti, lungi dal sentirsi turbato pei non ponderati giudizii che dovetti menzionare, dallo svolgersi delle controversie intorno alla natura dell'infezione malarica, non poteva che ritrarre argomento di soddisfazione: i risultati dei nuovi studi sulla malaria sonosi diffusi con rapidità corrispondente al valore ad essi attribuito, ed ora può ben dirsi che i risultati medesimi sono accettati quale sicuro patrimonio della scienza da tutti quei patologi, che, seguendo attivamente i progressi di essa, usano studiare le questioni col controllo dei fatti: dato il giusto indirizzo, quanti han voluto, poterono verificare i caratteristici reperti della malaria; ora anzi, perfino accade che taluni osservatori, punto scrupolosi di tener conto dei lavori altrui, ridescrivono come nuovi, fatti da tempo conosciuti (1).

---

(1) Per es. Councilman recentemente descrisse il ciclo evolutivo dei parassiti malarici, che già da tre anni venne, con maggior esattezza, da me descritto.

Se non che, di fronte alle insistenti e recise contestazioni delle nuove conoscenze, ed alle altrettanto recise affermazioni di fatti contrarii, io non potevo non sentire il dovere di verificare, per mio conto, il valore delle contestazioni medesime. E poichè il perno della questione ormai era rappresentato dai risultati delle esperienze di Schiavuzzi col bacillo da lui isolato dall'aria dei dintorni di Pola, stimai conveniente rivolgermi allo stesso Dott. Schiavuzzi, affine di ottenere una *autentica* coltura del bacillo in questione.

Il Dott. Schiavuzzi, con una cortesia della quale gli rendo grazie, ha prontamente soddisfatto la mia richiesta inviandomi una coltura in agar del bacillo da lui e da Tommasi-Crudeli battezzato come *bacillus malariae.*

È superfluo il dire che appena venuto in possesso della preziosa coltura, senza frapporre indugio, intrapresi le osservazioni di controllo; ma dopo i primi risultati, dei quali darò conto in seguito, giudicai di doverle sospendere, perchè, trattandosi di esperienze di controllo, parvemi precetto elementare mettermi con esattezza nelle condizioni sperimentali seguìte dallo Schiavuzzi, il cui lavoro, fino allora, era soltanto preannunciato.

Finalmente il già famoso lavoro, preannunciato alla Accademia dei Lincei fino dal 4 aprile 1886, fatto argomento di un nuovo preannunzio il 5 dicembre dello stesso anno, ancora una volta preannunciato da Cohn nel giugno 1887, è comparso nell'aprile di quest'anno; ed era ancora il Prof. Tommasi-Crudeli che lo presentava ai Lincei all'8 di detto mese (1).

Ed ecco un brano dei commenti che accompagnarono la presentazione:

«..... Nella figura 5ª della tavola corredante la pubblicazione, sono raffigurate le degenerazioni subite dai globuli rossi del sangue negli animali inoculati col *bacillus malariae;*

---

(1) Dott. Bernardo Schiavuzzi, « Untersuchungen über die Malaria in Pola. Sonderabdruck aus: *Beiträge zur Biologie der Pflanzen* herausgegeben von Dr Ferdinand Cohn. Editore J. U. Kern in Breslau, 1888.

degenerazioni che erano state interpretate da insigni patologi italiani ed esteri come rappresentanti lo sviluppo di un parassita animale nell'interno di quegli elementi. Questo preteso parassita . . . . . *non esiste.* Se ne riproducono *tutte* le forme che lo simulano, a volontà, ogniqualvolta si fanno morire lentamente i globuli rossi del sangue in una cavità chiusa del corpo dei mammiferi o degli uccelli. . . . . . Sarebbe desiderabile che la convinzione, essere la causa della malaria riposta nel *bacillus malariae*, si faccia rapidamente strada nel mondo scientifico, onde riparare, in parte almeno, alla *perdita di tempo prezioso* che si è fatto, spendendo nove anni in *sterili controverste* morfologiche ».

Io devo ancora alla cortesia del Dott. Schiavuzzi, se, verso la metà del maggio u. s. ho potuto alla mia volta venir in possesso della tanto aspettata pubblicazione sulla malaria di Pola.

Se raramente verificossi il caso di tanta aspettazione preliminare, creata per un lavoro scientifico in corso, non meno raramente credo sia avvenuto che la delusione pel contenuto del lavoro sia stata così completa come quella derivata dalla lettura di questo sulla malaria di Pola.

A giustificare questa mia dichiarazione, basterebbe un breve esame critico della memoria; tuttavia, alle osservazioni critiche, io intendo far seguire anche una documentazione colle esperienze di controllo che ho dianzi accennate.

Qual era il còmpito che doveva prefiggersi il Dott. Schiavuzzi colle ricerche intraprese? — Eccolo, secondo le stesse sue parole, che son pur quelle del Prof. Tommasi-Crudeli: « dimostrare che coll'inoculazione del *bacillus malariae* si possono produrre delle febbri presentanti tutti i caratteri clinici ed anatomici delle febbri di malaria ».

In qual modo l'autore abbia soddisfatto quel còmpito, può esser detto in poche righe, giacchè, riguardo all'azione patogenica del supposto *bacillus malariae*, il corredo sperimentale di documentazione, in verità, sarebbe inferiore all'aspettazione, anche se questa fosse stata negativa.

Trattasi di un esperimento eseguito a circa un mese di distanza in due diversi conigli: totale conigli N. 2, esperimenti N. 4.

In seguito all'iniezione della coltura pura del suo bacillo, l'A. fece metodiche misurazioni della temperatura rettale nei detti due conigli; e avendo verificato che giornalmente (nelle ore antimeridiane) avvenivano remissioni di alcuni decimi di grado, con certe irregolarità nell'andamento (qualche maggior aumento ora al 4°, ora al 5° giorno, con molta ingenuità, l'A. da ciò deduce l'esistenza di febbri intermittenti col tipo di quotidiana o di terzana. Il Dott. Schiavuzzi osserva bensì che l'esperimento venne intorbidato dallo sviluppo di ascessi od anche di gangrena nel luogo dell'iniezione, ma non per questo, egli sentesi meno sicuro di identificare le curve termometriche dei suoi due conigli, con quelle delle febbri malariche.

Degli stessi due animali sperimentati, l'A. esaminava il sangue, trovandovi, oltre i globuli normali, alcuni deformati « come se avessero perduto una parte del loro contenuto e alcuni altri il cui contenuto centrale era più delimitato e più splendente ». I globuli così alterati, li dichiara corrispondere alle alterazioni descritte come caratteristiche dell'infezione malarica. Vedremo appresso in qual senso depongano le figure dimostrative che corredano il lavoro.

Nel plasma sanguigno, lo Schiavuzzi scopriva, insieme a rari bacilli, molte granulazioni colorantisi coll'azzurro di metilene. Per determinare la natura di questi granuli, coltivava il sangue in cellette microscopiche, e dopo 24 ore vedeva in esse brulicare dei bacilli « i quali, mediante la colorazione colla fucsina, dimostravansi quali veri bacilli malarici »! E con ciò egli dichiara fino all'evidenza dimostrato « che i granuli altro non erano che le spore del *bacillus malariae* ».

Eguale sviluppo di *bacilli malarici* otteneva coltivando il succo splenico e quello delle ghiandole linfatiche addominali.

Uccisi i due conigli ed esaminatane la milza, risultava, che questa aveva, nell'uno, dimensione maggiore, nell'altro, dimensione minore in confronto della milza di un coniglio sano.

Per le dettagliate conclusioni delle sue ricerche, lo Schiavuzzi si riferisce a quelle precedentemente formulate dal Prof. Tommasi-Crudeli nella nota da questi presentata ai Lincei nella seduta dell'8 dicembre.

Dopo aver testualmente riportata tale nota, l'A. chiude la parte sperimentale del suo lavoro con questa sorprendente conclusione: « *L'Accademia dei Lincei in Roma ha quindi confermate le mie ipotesi, e crede che da me sia stata fornita la dimostrazione che l'unica causa della malaria è il* BACILLUS MALARIAE *trovato da Klebs e da Tommasi-Crudeli* ».

Se questa conclusione sia abbastanza giustificata dalle seguenti frasi scritte da Tommasi-Crudeli allo Schiavuzzi « *io credo e con me credono i più competenti dell'Accademia dei Lincei, che ella abbia risolta la questione della malaria* » lascio ai *più competenti* di cui è qui parola il decidere; per mio conto, riaffermandomi di opinione diametralmente contraria, alle conclusioni di Schiavuzzi-Tommasi-Crudeli contrappongo le osservazioni ed i dati seguenti:

## II.

Ci troviamo adunque in presenza dell'asserzione del Dott. Schiavuzzi, insistentemente e con studiata solennità convalidata dal Prof. Tommasi-Crudeli, che il bacillo dell'aria di Pola, inoculato nei conigli, in essi produce « delle febbri presentanti tutti i caratteri *clinici* ed *anatomici* delle febbri di malaria ».

Volendo un po' da vicino analizzare il valore di codeste asserzioni, mi occuperò innanzi tutto dei *dati clinici*, i quali, riguardo ai due conigli sperimentati dallo Schiavuzzi, sono rappresentati:

1° Dalle curve termiche giornaliere;

2° Dalle alterazioni subìte dai globuli rossi del sangue.

1° CURVE TERMICHE. — Dalle due curve grafiche che nella tavola del lavoro di Schiavuzzi sono indicate col n° I, le

quali curve però si riferiscono alla 2ª esperienza eseguita nell'altro coniglio (secondo le tabelle numeriche giornaliere, queste curve dovrebbero invece essere indicate col n° II) il Dott. Schiavuzzi deduce nientemeno che quanto segue: « il 1° coniglio nei primi giorni presentava una curva termografica piuttosto irregolare, talvolta col tipo quotidiano, con maggiori aumenti di temperatura ora al quarto ora al quinto giorno, talvolta con accesso di terzana (?) — il 2° coniglio invece aveva continuamente una regolare febbre terzana, talvolta però interrotta da due quotidiane ».

Ebbene è semplicemente impossibile comprendere come il Dott. Schiavuzzi sia riescito a scoprire tutte queste cose nelle sue curve, a meno che « le regolari diminuzioni di alcuni decimi di grado » della temperatura giornaliera, che egli fa rilevare, e le corrispondenti giornaliere salite di alcuni decimi, per lui rappresentino altrettanti accessi febbrili. Ma ciò è così grave che entra nei limiti dell'inverosimiglianza.

Per poter darci una ragione delle espressioni che lo Schiavuzzi adopera, è pur necessario ammettere egli ignori come il coniglio appartenga a quella categoria di animali, riguardo alla cui media di normale temperatura non si può stabilire una legge precisa, e che perciò le determinazioni termiche riguardanti questo animale hanno un valore essenzialmente relativo. — Eppure, consultando qualcuno dei trattati di fisiologia più alla mano, egli avrebbe potuto apprendere essere questa un'antica ed elementare conoscenza, come avrebbe potuto accorgersi che le temperature che figurano nella sua tavola grafica (da lui interpretata nello strano modo che abbiamo veduto) sono tutte — dico tutte — comprese nei limiti della temperatura che, da autorevoli sperimentatori, nel coniglio venne data come normale (p. es. Delaroche la mette fra i 39.60 ed i 40.00.

Ora, avendo appunto riguardo al fatto che nei conigli quanto a temperatura non esistono norme ben determinate — e nessuno che non sia affatto digiuno di pratica sperimentale può ciò ignorare — è evidente che per dare alle sue osservazioni

qualche valore dimostrativo il Dott. Schiavuzzi avrebbe dovuto: o eseguire una serie di osservazioni comparative in diversi conigli, oppure, nei due conigli che furono oggetto de' suoi esperimenti, render possibile un riscontro fra la temperatura dei giorni precedenti e quella dei giorni consecutivi all'iniezione. Sta invece come fatto inconcepibile, che, mentre asserisce di aver tenuto un coniglio di confronto, non si è poi curato di far i riscontri di cui è qui parola.

Pertanto, alle curve che il Dott. Schiavuzzi ne presenta sotto il n° I, il solo rimarco che può farsi è, che, lungi dal dimostrare l'esistenza di una febbre intermittente terzana o quotidiana, com'egli dice, appariscono affatto normali, tanto che *difficilmente potrebbersi trovare, anche nei conigli incontestabilmente sani, curve termiche così regolari.*

Analoghe osservazioni si devono fare alle curve che nella tavola sono indicate col n° II (riferentisi al primo esperimento sui due conigli).

Sebbene, in ambidue i conigli, l'esperimento sia stato intorbidato dallo *sviluppo di ascessi* e da *gangrena* nel punto dell'inoculazione, tuttavia lo Schiavuzzi nelle curve medesime ha saputo scoprire l'espressione di « una febbre non evidentemente (*vorwiegend*) terzana, ma piuttosto quotidiana ».

Io mi limiterò a rilevare che in queste curve, fuori dell'andamento normale, emerge solo una salita a 41.00 (nella 1ª) ed a 41.40 (nella 2ª). — Ora, considerando la comparsa di ascessi ed insorgenza di gangrena, che, in ambidue i casi, ebbe luogo, non credo valga la pena di discutere se quella salita, verificatasi una sol volta, abbia un valore qualsiasi rispetto alla tesi che lo Schiavuzzi s'è prefisso di sostenere.

E qui, poichè trattasi di appurare la serietà di decantati esperimenti, parmi non sia lecito lasciar passare inosservato, come in uno degli ascessi sviluppatisi in seguito all'inoculazione, insieme al pus caseificato, lo Schiavuzzi abbia trovato dei *filamenti di un'ifomicete!*

Questo reperto da una parte, il fatto, altrimenti inesplicabile, dello sviluppo della gangrena dall'altra, senza dire del-

l'abbondante suppurazione avvenuta nel punto dell'innesto, sono dati più che sufficienti per autorizzare dei dubbi gravi sulla scrupolosità di metodo operatorio da parte dello Schiavuzzi; e codesti dubbi hanno un necessario riflesso sul valore delle colture di controllo del sangue e dei succhi di organi, di cui dovrò far parola in seguito.

Devo ora ritornare all'interpretazione delle curve termiche. Sebbene il valore negativo di tali curve rispetto all'asserita azione specifica del bacillo di Schiavuzzi debba presentarsi evidente a chiunque abbia eseguito qualche sperimento, tuttavia, di fronte alle recise ed insistenti affermazioni di cui ho dato conto, parvemi dovere fare alla mia volta nei conigli una serie di osservazioni termografiche di controllo.

È superfluo il dire che nel fare queste osservazioni, ho tenuto conto delle note circostanze — mettendomi quindi nelle condizioni di evitare le relative cause d'errore — le quali, all'infuori delle differenze di termometro, possono influire sui risultati, ad es. temperatura dell'ambiente, stato di tranquillità, od inquietudine dell'animale durante l'osservazione, precedenti movimenti, maggiore o minore altezza a cui nel retto è spinto il termometro, ecc. (1).

Posso dividere queste osservazioni nei seguenti tre gruppi:

1° Osservazioni termografiche in conigli del tutto sani;

2° Id. id. in conigli inoculati col bacillo di Klebs, Tommasi-Crudeli e Schiavuzzi;

3° Id. id. in conigli inoculati con una coltura pura di un microrganismo notoriamente non patogeno.

*Osservazioni termometriche nei conigli sani.* — Pur sapendo che nulla contengono di nuovo, stimo di dover qui esporre ordinati in tabella e riprodotti in curve grafiche, i risultati di alcune fra queste osservazioni. Mi limiterò a tre sulle otto o dieci eseguite.

---

(1) Notoriamente da queste diverse circostanze possono derivare, non soltanto le variazioni di alcuni decimi, ma di oltre un grado.

**Coniglio** N. 1. — *Peso gr.* 1100; *Temp. med. dell'ambiente* 25° *C.*

| Giorno | Ora | Temperatura | Giorno | Ora | Temperatura | Osservazioni |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Luglio 25 | 7 a. | 40.40 | Luglio 20 | 7 $^1/_4$ a. | 39.70 | |
| » » | 10 a. | 39.90 | » » | 10 $^1/_4$ a. | 39.80 | |
| » » | 1 p. | 39 90 | » » | 1 p. | 39.80 | |
| » » | 5 p. | 40.90 | » » | 5 p. | 40.50 | |
| » 26 | 7 a. | 39.30 | » 29 | 7 a. | 39.50 | |
| » » | 10 a. | 39.10 | » » | 1 p. | 40.40 | |
| » » | 1 p. | 39.50 | » » | 5 p. | 40.60 | |
| » » | 5 p. | 39.60 | » 30 | 7 $^1/_2$ a. | 40.40 | |
| » 27 | 7 a. | 39.70 | » » | 10 a. | 39.30 | |
| » » | 10 a. | 39.10 | » » | 5 p. | 40.50 | |
| » » | 1 p. | 39.50 | » 31 | 8 a. | 39.50 | |
| » » | 5 p. | 40.40 | » » | 1 p. | 39.70 | |

**Coniglio** N. 2. — *Peso gr.* 1200; *Temp. med. dell'ambiente* 14° *C.*

| Giorno | Ora | Temperatura | Giorno | Ora | Temperatura | Giorno | Ora | Temperatura | Osservazioni |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sett. 6 | 10 a. | 39.8 | Sett. 9 | 5 p. | 39.6 | Sett. 13 | 1 p. | 39.7 | |
| » » | 1 p. | 39.7 | » 10 | 7 $^1/_2$ a. | 39.7 | » » | 5 p. | 39.5 | |
| » » | 5 p. | 39.7 | » » | 10 a. | 39.6 | » 14 | 7 $^1/_2$ a. | 39.6 | |
| » 7 | 7 $^1/_2$ a. | 39.4 | » » | 1 p. | 39.7 | » » | 10 a. | 39.5 | |
| » » | 10 a. | 39.2 | » » | 5 p. | 39.6 | » » | 1 p. | 39.6 | |
| » » | 1 p. | 39.5 | » 11 | 7 $^1/_2$ a. | 39.7 | » » | 5 p. | 39.9 | |
| » » | 5 p. | 39.2 | » » | 10 a. | 39.6 | » 15 | 7 $^1/_2$ a. | 39.6 | |
| » 8 | 7 $^1/_2$ a. | 39.1 | » » | 5 p. | 39.6 | » » | 10 a. | 39.7 | |
| » » | 10 a. | 39.3 | » 12 | 7 $^1/_2$ a. | 39.7 | » » | 1 p. | 39.8 | |
| » » | 1 p. | 39.4 | » » | 10 a. | 39.5 | » » | 5 p. | 39.7 | |
| » » | 5 p. | 39.6 | » » | 1 p. | 39.4 | » 16 | 7 $^1/_2$ a. | 39.6 | |
| » 9 | 7 $^1/_2$ a. | 39.3 | » » | 5 p. | 39.4 | » » | 10 a. | 39.4 | |
| » » | 10 a. | 39.6 | » 13 | 7 $^1/_2$ a. | 39.6 | » » | 1 p. | 39.5 | |
| » » | 1 p. | 39.5 | » » | 10 a. | 39.6 | » » | 5 p. | 39.7 | |

**Coniglio** N. 3. — *Peso gr.* 1300; *Temp. med. dell'ambiente* 20° *C.*

| Giorno | Ora | Temperatura | Giorno | Ora | Temperatura | Osservazioni |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Luglio 16 | 8 a. | 39.70 | Lugio 19 | 1 $^1/_4$ p. | 40.20 | |
| » » | 1 p. | 39.50 | » » | 5 p. | 40.40 | |
| » » | 5 $^1/_2$ p. | 40.10 | » 20 | 7 a. | 39.80 | |
| » 17 | 7 a. | 39.70 | » » | 1 p. | 40.00 | |
| » » | 1 p. | 39.70 | » » | 5 p. | 40.40 | |
| » » | 5 p. | 40.40 | » 21 | 7 a. | 40.30 | |
| » 18 | 6 $^1/_2$ | 39.70 | » » | 10 a. | 40.20 | |
| » » | 10 a. | 39.70 | » » | 1 p. | 40.30 | |
| » » | 1 p. | 40.00 | » » | 5 p. | 40.70 | |
| » » | 5 p. | 40.10 | » 22 | 10 a. | 40.50 | |
| » 19 | 7 a. | 39.70 | » » | 1 p. | 39.80 | |
| » » | 10 a. | 40.40 | | | | |

FIG. 1.

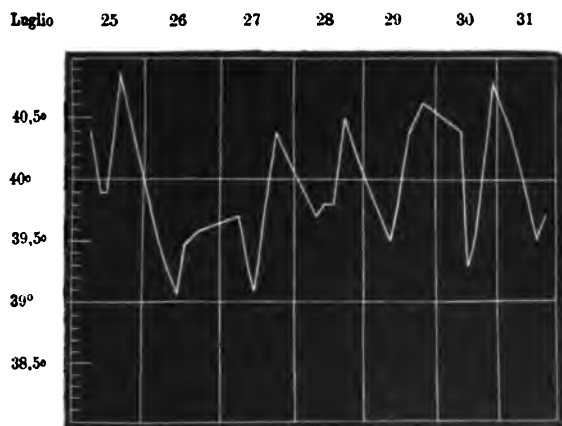



FIG. 2.




FIG. 3.

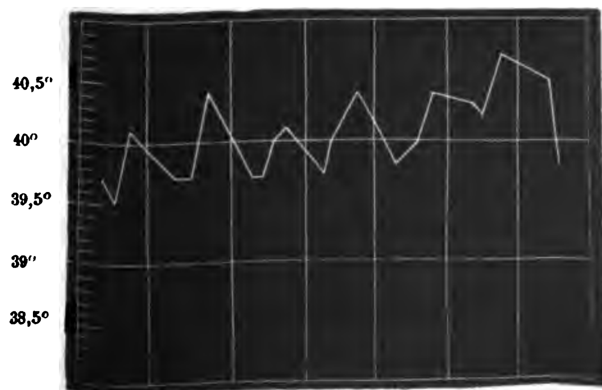



Fig. 1-3. — Curve termometriche di conigli sani.

Il significato di questi dati apparisce ben chiaro; noto ad ogni modo, che leggendo cogli occhi di Schiavuzzi, dovrebbesi dire che i miei conigli erano in preda a febbri intermittenti malariche ben più spiccate che quelle dei conigli di Pola; con un po' di buon volere si potrebbe ben anco scorgere qualche volta un andamento a tipo di terzana o magari di quartana...... ma i conigli erano sani!

*Osservazioni termometriche in conigli inoculati col preteso Bacillus malariae.* — Come già dissi, venuto in possesso di un'autentica coltura del bacillo di Klebs, Tommasi-Crudeli e Schiavuzzi, mi son creduto in dovere di cimentarne alla mia volta la specificità patogenica, mediante inoculazioni nei conigli. Nel procedimento fondamentale ho preso a modello gli esperimenti di Schiavuzzi, avendo cura però (nell'intento di far emergere la reale influenza eventualmente esercitata dall'inoculazione sulla temperatura degli animali) di far precedere all'iniezione della coltura, per quattro, sei, otto giorni, una serie di metodiche quotidiane misurazioni della temperatura, misurazioni eseguite con precauzioni scrupolosamente identiche a quelle seguite nelle misurazioni successive all'inoculazione bacillare.

Fra le otto osservazioni di questo genere — i cui risultati essenzialmente concordi ho pure riassunto in tabelle e riprodotto in curve grafiche — per la documentazione del caso, riporterò le tre seguenti, prese affatto casualmente. Esse naturalmente esprimono il risultato complessivo:

**Coniglio** N. 4. — *Peso gr.* 1500; *Temp. dell'ambiente* 18° *C.*

| Giorno | Ora | Temperatura | Giorno | Ora | Temperatura | Giorno | Ora | Temperatura | Osservazioni |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Magg. 14 | 9 a. | 39.30 | Magg. 17 | 1 p. | 40.20 | Magg. 21 | 1 p. | 39.60 | Il giorno 19 alle ore 10 ant. vennero inoculati al coniglio 3 cm. c. di coltura del bacillo Schiavuzzi. |
| » » | 12 m. | 39.70 | » » | 3 p. | 40.20 | » » | 3 p. | 39.80 | |
| » » | 3 p. | 39.70 | » » | 6 p. | 39.90 | » » | 5 p. | 39.80 | |
| » » | 6 1/2 p. | 40.00 | » 18 | 7 a. | 39.60 | » 22 | 7 a. | 39.80 | |
| » » | 10 1/4 p. | 39.70 | » » | 10 a. | 39 60 | » » | 10 a. | 39.60 | |
| » 15 | 7 a. | 39.60 | » » | 1 p | 39.70 | » » | 1 p. | 39.70 | |
| » » | 9 a. | 39.80 | » » | 4 p. | 40.00 | » » | 5 p. | 40.15 | |
| » » | 12 m. | 39.90 | » 19 | 7 a. | 39.80 | » 23 | 7 a. | 39.50 | |
| » » | 3 p. | 40.15 | » » | 1 p. | 39.15 | » » | 10 a. | 39.60 | |
| » » | 6 p. | 40 20 | » » | 5 p. | 40.40 | » » | 1 p. | 39.80 | |
| » » | 10 p. | 39.70 | » » | 10 p. | 39.50 | » » | 3 p. | 39.80 | |
| » 16 | 7 a. | 39.80 | » 20 | 7 a. | 39.60 | » » | 9 p. | 40.10 | |
| » » | 9 a. | 39.70 | » » | 10 p. | 39.60 | » 24 | 7 a. | 39.70 | |
| » » | 1 p. | 40.10 | » » | 1 p. | 39.80 | » » | 10 a. | 39.60 | |
| » » | 3 p. | 40.30 | » » | 5 p. | 39.90 | » » | 5 p. | 40.30 | |
| » » | 6 p. | 40.00 | » 21 | 7 a. | 39.70 | » 25 | 7 a. | 39.60 | |
| » 17 | 7 a. | 40.00 | » » | 10 a. | 39.80 | » » | 1 p. | 39.60 | |
| » » | 10 a. | 40.00 | | | | | | | |

**Coniglio** N. 5 (*B*). — *Peso gr.* 1500; *Temp. ambiente* 22° *C.*

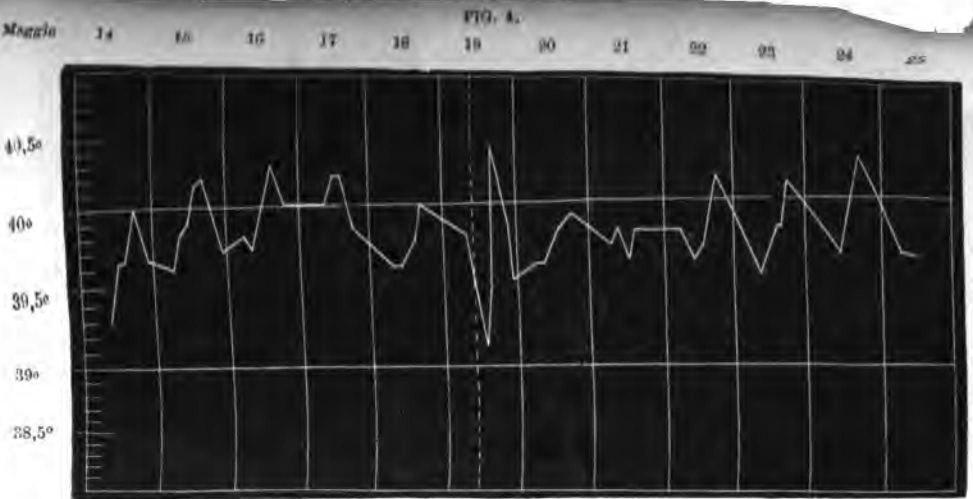
| Giorno | Ora | Temperatura | Giorno | Ora | Temperatura | Giorno | Ora | Temperatura | Osservazioni |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Giug. 18 | 7 a. | 39.20 | Giug. 23 | 5 p. | 40.10 | Giug. 29 | 1 p. | 40.10 | Il giorno 26 giugno alle ore 9 1/4 ant. vennero inoculati 3 cent. c. di coltura del bacillo Schiavuzzi. |
| » » | 10 a. | 39.20 | » 24 | 7 a. | 39.40 | » » | 5 p. | 40.30 | |
| » » | 1 p. | 39.30 | » » | 10 a. | 39.10 | » 30 | 7 a. | 39.60 | |
| » » | 5 p. | 40.50 | » » | 1 p. | 39.40 | » » | 1 p. | 39.10 | |
| » 19 | 7 a. | 39.20 | » » | 5 p. | 40.10 | » » | 5 p. | 40.30 | |
| » » | 10 a. | 39.30 | » 25 | 7 a. | 39.50 | Lugl. 1 | 7 a. | 39.80 | |
| » » | 1 p. | 39.50 | » » | 1 1/4 p. | 39.70 | » » | 10 a. | 39.50 | |
| » » | 5 p. | 40.30 | » » | 5 1/4 p. | 40.20 | » » | 1 p. | 39.70 | |
| » 20 | 7 a. | 39.20 | » 26 | 7 a. | 39.50 | » » | 5 p. | 40.30 | |
| » » | 10 a. | 39.10 | » » | 10 1/4 a. | 39.20 | » 2 | 7 a. | 39.50 | |
| » » | 1 p. | 39.10 | » » | 1 1/4 p. | 39.80 | » » | 10 a. | 39.50 | |
| » » | 5 p. | 39.40 | » » | 5 p. | 40.40 | » » | 1 p. | 39.80 | |
| » 21 | 7 a. | 39.00 | » 27 | 7 a. | 39.70 | » » | 5 p. | 40.20 | |
| » » | 10 a. | 39.30 | » » | 10 a. | 39.30 | » 3 | 7 a. | 39.50 | |
| » » | 1 p | 39.50 | » » | 1 p. | 39.40 | » » | 10 a. | 39.90 | |
| » » | 5 p. | 39.50 | » » | 5 p. | 39.90 | » » | 1 p. | 39.90 | |
| » 22 | 7 a. | 39.40 | » 28 | 7 a. | 39.40 | » » | 5 p. | 40.10 | |
| » » | 1 p. | 39.30 | » » | 10 1/4 a. | 39.60 | » 4 | 7 a. | 39.70 | |
| » » | 5 p. | 39.60 | » » | 1 p. | 40.00 | » » | 10 a. | 39.50 | |
| » 23 | 7 a. | 39.50 | » » | 5 p. | 40.50 | » » | 1 p. | 39.90 | |
| » » | 10 a. | 39.50 | » 29 | 7 a. | 39.40 | » » | 5 p. | 40.10 | |
| » » | 1 p. | 39.50 | » » | 10 a. | 39.50 | | | | |

**Coniglio** N. 6. — *Peso gr.* 1350; *Temp. dell'ambiente* 23° *C.*

| Giorno | Ora | Temperatura | Giorno | Ora | Temperatura | Osservazioni |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Giugno 7 | 8 a. | 39.70 | Giugno 12 | 10 a. | 40.20 | Il giorno 10 alle ore 9 3/4 ant. vennero inoculati 3 cm. c. di coltura del bacillo Schiavuzzi. |
| » » | 1 p. | 40.00 | » » | 1 p. | 39.90 | |
| » » | 4 p. | 40.40 | » » | 5 p. | 39.90 | |
| » 8 | 7 a. | 39.50 | » 13 | 7 a. | 39.80 | |
| » » | 10 a. | 39.80 | » » | 10 a. | 39.70 | |
| » » | 1 p. | 39.60 | » » | 1 p. | 39.80 | |
| » » | 5 p. | 39.90 | » 14 | 7 a. | 39.90 | |
| » 9 | 7 a. | 39.70 | » » | 11 a. | 39.40 | |
| » » | 10 a. | 39.80 | » » | 1 p. | 39.70 | |
| » » | 1 p. | 39.70 | » » | 5 p. | 40.10 | |
| » » | 5 p. | 40.10 | » 15 | 7 a. | 39.90 | |
| » 10 | 7 a. | 39.80 | » » | 10 a. | 39.50 | |
| » » | 1 p. | 40.40 | » » | 1 p. | 39.90 | |
| » » | 5 p. | 41.10 | » » | 5 p. | 40.50 | |
| » 11 | 7 a. | 39.90 | » 16 | 7 a. | 39.90 | |
| » » | 10 a. | 39.90 | » » | 10 a. | 40.10 | |
| » » | 1 p. | 39.80 | » » | 1 p. | 39.60 | |
| » » | 5 p. | 40.30 | » » | 5 p. | 40.30 | |
| » 12 | 7 a. | 39.80 | | | | |

**Coniglio** N. 7. — *Peso gr.* 1200; *Temp. dell'ambiente da* 15 *a* 20° *C.*

| Giorno | Ora | Temperatura | Giorno | Ora | Temperatura | Osservazioni |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Settem. 24 | 9 3/4 a. | 39.70 | Settem. 30 | 12 1/4 p. | 39.40 | Il giorno 28 settembre alle ore 1 1/4 inoculazione di 3 cm. c. di emulsione bacillare. |
| » » | 12 3/4 m. | 39.20 | » » | 6 1/4 p. | 39.80 | |
| » » | 4 p. | 40.00 | Ottobre 1 | 8 a. | 39.60 | |
| » » | 6 1/2 n. | 39.30 | » » | 12 1/4 p. | 39.60 | |
| » 25 | 8 1/4 a. | 39.10 | » » | 6 1/2 p. | 40.10 | |
| » » | 12 1/2 m. | 39.50 | » 2 | 8 1/4 a. | 39.80 | |
| » » | 3 1/2 p. | 39.50 | » » | 1 p. | 39.40 | |
| » » | 6 1/2 p. | 40.20 | » » | 6 1/2 p. | 40.10 | |
| » 26 | 7 3/4 a. | 39.30 | » » | 7 p. | 39.90 | |
| » » | 1 3/4 p. | 39.45 | » 3 | 8 1/4 a. | 39.70 | |
| » » | 6 1/4 p. | 38.80 | » » | 12 1/2 p. | 40.00 | |
| » 27 | 7 3/4 a. | 39.20 | » » | 5 p. | 40.20 | |
| » » | 6 3/4 p. | 39.90 | » » | 7 p. | 39.90 | |
| » 28 | 8 1/4 a. | 38.80 | » 4 | 8 1/4 a. | 39.40 | |
| » » | 11 3/4 a. | 39.80 | » » | 12 1/2 p. | 39.60 | |
| » » | 6 1/2 p. | 40.00 | » » | 6 1/2 p. | 40.00 | |
| » 29 | 9 1/4 a. | 39.80 | » 5 | 8 1/2 a. | 39.50 | |
| » » | 12 3/4 p. | 39.90 | » » | 3 1/4 p. | 40.00 | |
| » » | 6 1/2 p. | 39.80 | » » | 6 1/2 p. | 40.20 | |
| » 30 | 8 1/2 a. | 39.40 | » 6 | 8 a. | 39.40 | |



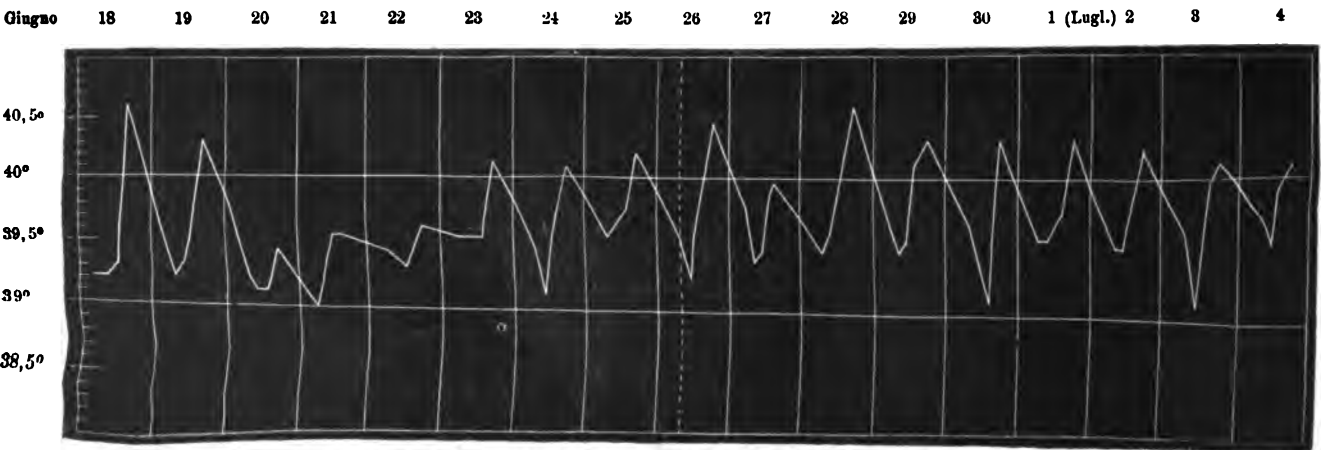




Fig. 4 e 5. — Curve termometriche di conigli inoculati col bacillo di Klebs, Tommasi-Crudeli e Schiavuzzi, prima e dopo l'inoculazione. — La linea punteggiata indica il giorno dell'inoculazione.

FIG. 6.

Giugno 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

40,5°
40°
39,5°
39°
38,5°

FIG. 7.

Settembre 24 25 26 27 28 29 30 1 (Ottobre) 2 3 4 5 6

40,5°
40°
39,5°
39°
38,5°

Fig. 6 e 7. — Curve termometriche inoculati col bacillo di Klebs, Tommasi-Crudeli e Schiavuzzi, prima e dopo l'inoculazione. — La linea punteggiata indica il giorno dell'inoculazione.

Ogni commento anche qui sarebbe superfluo, epperò soltanto rilevo, come dal confronto dei contrapposti due tratti della curva termica (quello prima e quello dopo l'inoculazione) sarebbe impossibile scoprire differenze esprimenti una legge qualsiasi. Certe differenze sono evidentemente casuali, giacchè, facendo un confronto fra le diverse curve, appariscono volta a volta eguali oscillazioni così prima, come dopo l'iniezione bacillare.

L'unico rimarco, che riguardo all'andamento delle curve termiche de' miei conigli inoculati col bacillo di Pola, potrebbesi fare con certo fondamento, è che l'iniezione abbia determinato *qualche volta* un *lieve* e *transitorio* aumento di temperatura.

Siffatte elevazioni, per altro, oltrechè non costanti, non furono mai superiori a taluni massimi giornalieri precedentemente verificati, nè si protrassero oltre il secondo giorno. Di esse si può trovare un'ovvia spiegazione nell'irritazione locale esercitata dall'iniezione, da una parte (irritazione che anatomicamente si tradusse nella dimostrabile iperemia e nel più o meno rilevante afflusso di leucociti nel connettivo sottocutaneo invaso dal liquido iniettato), dall'altra, forse nel lavoro di distruzione ed eliminazione della sostanza estranea introdotta nell'organismo.

Nei miei conigli, l'esperimento non venne mai intorbidato dalla formazione di ascessi o da sviluppo di gangrena. Ma non credo fuor di luogo il notare che trascurai nessuna delle cautele elementarmente richieste per evitare l'intromissione, del resto tanto facile, di germi estranei al microrganismo che dovevo studiare. E precisamente, l'iniezione di circa 3 cm. c. di emulsione bacillare (da trasporti della coltura pura inviatami dal Dott. Schiavuzzi), preparata con acqua previamente sterilizzata, era preceduta da esportazione dei peli in un'area cutanea della regione dorsale dell'estensione di 3-4 cm. quad., da sterilizzazione della stessa area cutanea con soluzione di sublimato, e da successiva lavatura con alcool ed etere. — La siringa da iniezione veniva alla sua volta previamente sterilizzata nella stufa portata a 150 C.

*Osservazioni termometriche in conigli inoculati con una coltura pura di un microrganismo notoriamente non patogeno.* — Per quest'altra controprova, mi son servito di uno fra i microrganismi più diffusi nell'aria: la *sarcina lutea.* — È classificata fra i microrganismi non patogeni in tutti i libri di bacteriologia e nelle tabelle sistematiche di Eisenberg.

Ecco il quadro riassuntivo delle 2 esperienze fatte coll'inoculazione di *sarcina lutea.*

**Coniglio** N. 8. — *Peso gr.* 1300; *Temp. ambiente* 23° *C.*

| Giorno | Ora | Temperatura | Giorno | Ora | Temperatura | Osservazione |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Agosto 1 | 10 a. | 39.80 | Agosto 5 | 5 p. | 40.20 | Il giorno 5 alle ore 10 ¼ si inocularono all'animale 3 cm. c. di coltura di *sarcina lutea.* |
| » » | 1 p. | 40.10 | » 6 | 7 ½ a. | 39.70 | |
| » » | 5 p. | 40.50 | » » | 10 a. | 39.30 | |
| » 2 | 7 a. | 39.50 | » » | 1 p. | 39.60 | |
| » » | 10 a. | 39.50 | » » | 5 p. | 40.60 | |
| » » | 1 p. | 39.70 | » 7 | 7 a. | 39.70 | |
| » » | 5 p. | 39.50 | » » | 10 a. | 39.30 | |
| » 3 | 7 ½ a. | 39.40 | » » | 1 p. | 39.40 | |
| » » | 10 a. | 39.40 | » » | 5 p. | 40.60 | |
| » » | 1 p. | 39.50 | » 8 | 7 ½ a. | 39.40 | |
| » » | 5 p. | 40.10 | » » | 10 a. | 39.40 | |
| » 4 | 7 ½ a | 39.30 | » » | 1 p. | 39.40 | |
| » » | 10 a. | 39.50 | » » | 5 p. | 40.00 | |
| » » | 1 p. | 39.40 | » 9 | 7 a. | 39.60 | |
| » » | 5 p. | 39.60 | » » | 10 a. | 39.50 | |
| » 5 | 7 ½ a. | 39.40 | » » | 1 p. | 39.50 | |
| » » | 10 ¼ a. | 39.10 | » » | 5 p. | 40 00 | |
| » » | 1 p. | 39.80 | | | | |

**Coniglio** N. 9. — *Peso gr.* 1300; *Temp. dell'ambiente* 15-20° *C.*

| Giorno | Ora | Temperatura | Giorno | Ora | Temperatura | Osservazioni |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Settem. 24 | 10 ¼ a. | 38.40 | Settem. 28 | 4 ½ p. | 39.90 | Il giorno 28 alle ore 12 ¾ m. iniezione di 3 cm. c. di *sarcina lutea.* |
| » » | 1 p. | 39.50 | » 29 | 9 a. | 39.70 | |
| » » | 4 ½ p. | 39 20 | » » | 1 p. | 39.80 | |
| » » | 7 p. | 39.00 | » » | 6 ¼ p. | 40.20 | |
| » 25 | 8 a. | 39.00 | » 30 | 8 ¾ a. | 39.50 | |
| » » | 12 ½ m. | 39.70 | » » | 12 ½ m. | 39.50 | |
| » » | 3 ¼ p. | 39.90 | » » | 6 p. | 39.90 | |
| » » | 6 ¼ p | 40.20 | Ottobre 1 | 8 ¼ a. | 39 20 | |
| » 26 | 7 ½ a. | 39.25 | » » | 12 m. | 39.90 | |
| » » | 1 ½ p. | 39.65 | » » | 6 ¾ p. | 39 90 | |
| » » | 6 p. | 40.20 | » 2 | 8 ½ a. | 39.60 | |
| » 27 | 8 a. | 39.25 | » » | 1 ¼ p | 39.40 | |
| » » | 6 ½ p | 40.20 | » » | 4 ¼ p. | 39 90 | |
| » 28 | 8 a. | 39.50 | » » | 6 ¾ p. | 39.80 | |
| » » | 10 ¼ a. | 39.80 | | | | |

FIG. 8.

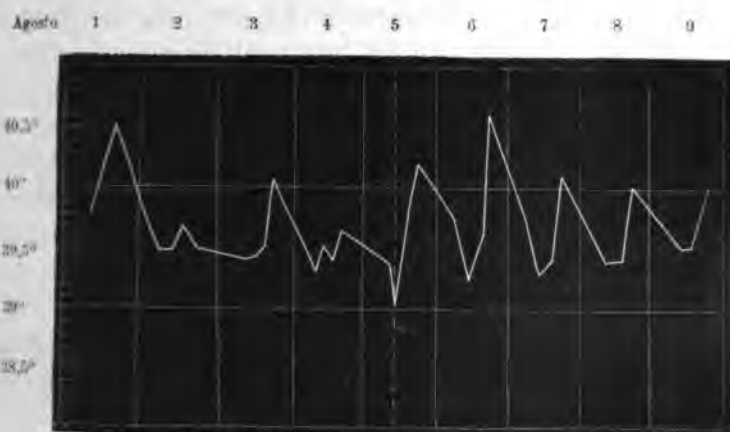



FIG. 9.

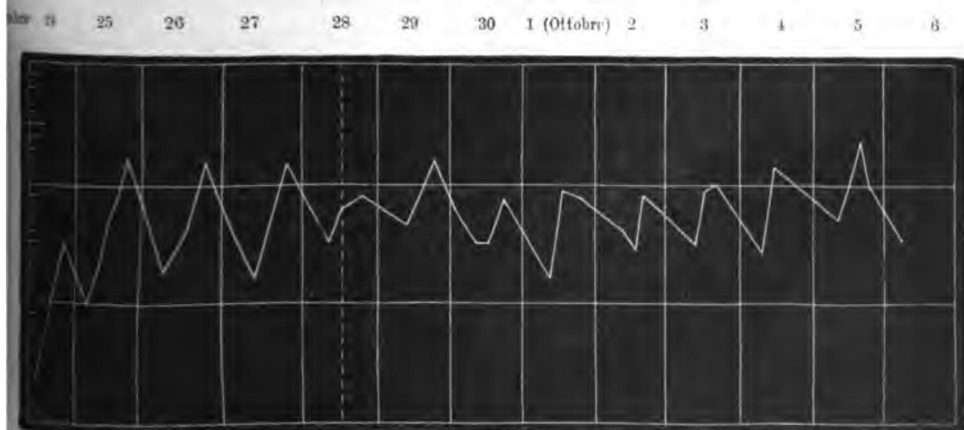



Fig. 8 e 9. — Curve termometriche di conigli sani inoculati con una coltura pura di un microrganismo non patogeno (*Sarcina lutea*). — La linea punteggiata indica il giorno dell'inoculazione.

Se anche da queste esperienze non risultasse un *lieve* e *transitorio* aumento di temperatura venuto subito dopo l'inoculazione e protrattosi non oltre il secondo giorno, le curve termometriche qui riprodotte potrebbero stare — identicamente a quelle dei conigli inoculati col bacillo di Schiavuzzi — nel primo gruppo, quello dei conigli affatto sani. Ad ogni modo, anche questi rialzi termici fanno un esatto riscontro con quelli verificatisi in seguito all'inoculazione del così detto *bacillus malariae*, ed in ciò abbiamo una nuova riprova della supposizione, che il lieve e transitorio aumento di temperatura che figura nelle precedenti esperienze, è essenzialmente da riferirsi alla irritazione locale ed al lavoro di distruzione ed eliminazione della sostanza estranea introdotta nell'organismo, con che si esclude una specifica azione patogena di qualsiasi genere.

2° Alterazioni del sangue. — La questione della temperatura è indubbiamente di grande importanza per la determinazione della specificità patogenica del supposto *bacillus malariae*, ma punto di importanza ancora maggiore, anzi quello veramente capitale, è a mio credere rappresentato dalla proclamata riproduzione delle forme corrispondenti alle varie fasi di sviluppo dei parassiti malarici endoglobulari, ottenuta da Schiavuzzi per opera dei suoi bacilli.

Per mio conto la questione potrebbe essere senz'altro risolta solo col dare uno sguardo alle figure corredanti il lavoro di Schiavuzzi, facendone poi il confronto colle figure colle quali io ho riprodotto il ciclo evolutivo dei parassiti malarici, nonchè con quelle che illustrano i lavori di Laveran e di Marchiafava e Celli.

Le figure di Schiavuzzi, secondo quanto egli e Tommasi-Crudeli han asserito, dovrebbero adunque riprodurre *tutte* le fasi di sviluppo dei parassiti malarici. Ora, qui è il caso semplicemente di vedere, e non già di *vedere* coll'occhio dello scienziato, ma coll'occhio di un profano qualsiasi: ebbene su questo punto devo mio malgrado dichiarare, che per

avere il coraggio di mettere in campo quella corrispondenza, è proprio necessario aver fissato il chiodo di non voler far osservazioni di confronto, non soltanto rispetto alle alterazioni che si ha la pretesa di identificare, ma nemmeno rispetto alle figure che rappresentano fedelmente quelle alterazioni!

Poichè trattasi di grossolani confronti, io non so far di meglio che riferirmi alle figure che corredano i varii lavori su questo argomento già da me pubblicati.

Sebbene l'asserzione che nel sangue dei conigli inoculati col bacillo di Schiavuzzi si possono riscontrare le forme corrispondenti a tutte le fasi di sviluppo del parassita malarico, dal semplice paragone delle figure, risultasse patentemente falsa, tuttavia, non accontentandomi di questa parte negativa della dimostrazione, stimai conveniente indagare alla mia volta se per avventura nel sangue di conigli, nel modo anzidetto inoculati, si potesse verificare qualche cosa che a quell'asserzione desse un po' di appiglio. In parecchi dei conigli di cui dianzi ho dato conto, non ho mancato di ripetere siffatte indagini, pazientemente, insistentemente, con un'ostinazione tanto maggiore, quanto meno di positivo io otteneva. Il risultato fu invariabile: nulla mi fu dato riscontrare che potesse minimamente autorizzare un lontano dubbio in quel senso. — Infatti un reperto come quello che il Dott. Schiavuzzi descrive « *di globuli deformati come se avessero perduto una parte del loro contenuto e alcuni il cui contenuto centrale è più delimitato e splendente e che mediante la colorazione col violetto di metilene presentano colorata un' areola centrale* » può esser ottenuto in ogni sangue normale e più facilmente in quello di soggetti anemici. Chi abbia un po' cimentati sul sangue i moderni metodi di colorazione colle aniline, ha certo più o meno abbondantemente, a seconda di certe modificazioni del procedimento, riscontrate quelle forme in ogni preparato di sangue; ma il voler assimilare forme siffatte ai parassiti malarici, sarebbe peggio che l'assimilare un arancio ad una zucca.

Qualora vogliasi poi tener conto che i globuli in detto modo

alterati, possono presentarsi ora di fronte, ora da lato, abbiamo dati più che sufficienti per spiegare tutte le maniere di deformazione che Schiavuzzi ha voluto riprodurre nella sua tavola, non escluse quelle sulle quali gli è sembrato di dover più particolarmente richiamare l'attenzione.

---

Oltrechè delle alterazioni dei globuli, fra i dati clinici relativi ai due conigli sperimentati, Schiavuzzi descrive anche la presenza nel sangue circolante e nel pus degli ascessi: 1° « *di bacilli malarici* »; 2° di certe granulazioni tondeggianti a contorno spiccato e colorantisi coll'azzurro di metilene.

Qual valore abbia l'asserzione di Schiavuzzi che i bacilli veduti nel sangue fossero *malarici*, apparirà da quanto dice intorno alle granulazioni anzidette. — A proposito di queste, racconta che avendo voluto chiarirne la natura, coltivava il sangue in *camere microscopiche* (ognuno sa quanto codesti apparecchi siano infidi) e che dopo 24 ore « *vedeva che esse brulicavano di bacilli i quali mediante la colorazione colla fucsina dimostravansi quali veri bacilli malarici* » (!!). — Da ciò Schiavuzzi conclude essere « *chiaramente risultato che i granuli non erano altro che le spore del bacillo della malaria* »!

A questo punto mi trovo nella necessità di appellarmi allo stesso Prof. Tommasi-Crudeli, il quale, pur avendo davanti i preparati di Schiavuzzi colorati in rosa ed in azzurro, assennatamente dichiarava la forma non essere criterio sufficiente per ammettere che i bacilli inviati da Schiavuzzi fossero bacilli malarici; occorrere per poter esser autorizzati ad ammettere ciò « che ne fosse messa alla prova l'azione patogenica ».

Ora come va, che, in base al solo criterio della forma; Tommasi-Crudeli ammette senz'altro che i bacilli dopo 24 ore brulicanti in preparati così poco garantiti, fossero bacilli malarici?

Noi invece, tenuto conto del metodo seguìto, che non offre guarentigia di esterna penetrazione, tenuto conto che, per quanto si dovette precedentemente rilevare, il Dott. Schiavuzzi non sa circondarsi di quelle altre cautele che in questo genere di esperimenti sono indispensabili, crediamo di meglio apporci al vero, ritenendo che i bacilli *formicolanti* nei suoi preparati, anzichè provenire dalle supposte spore, appartenessero invece a quei microrganismi (probabilmente protei) dalla cui invasione è tanto difficile salvare i preparati anche ben difesi. — Le mie esperienze, di cui darò conto appresso, sulla sorte a cui vanno incontro i bacilli di Schiavuzzi inoculati nei conigli, giustificano ampiamente siffatta supposizione.

---

Passando alla seconda parte della tesi fondamentale di Schiavuzzi-Tommasi-Crudeli, che il bacillo dell'aria di Pola inoculato nei conigli vi produca anche i *caratteri anatomici* dell'infezione malarica, possiamo dire, che il contributo di fatti che l'autore su questo terreno ne presenta, si riduce presso a poco al solo reperto della milza, reperto descritto colle seguenti sole parole: « all'esame della milza e col confronto del suo peso e delle sue dimensioni, risultò che *una* era di dimensione più grande, l'*altra* più piccola che quella dei conigli sani (?) (trattasi sempre dei 2 conigli inoculati, più il terzo, il quale comparisce esclusivamente per questo confronto) ».

Il Dott. Schiavuzzi qui dichiara che il minor volume della seconda milza è da riferirsi a ciò che il coniglio relativo pesava 200 grammi meno dell'altro. Viceversa egli non si cura di far sapere in quale dei due conigli che figurarono negli esperimenti la milza fosse più grossa; circostanza questa, che, ricordando la precedenza di *suppurazione e gangrena*, avrebbe avuto un valore ben più grande che quello dei 200 grammi di minor peso, di cui esclusivamente egli ha voluto tener conto, come se fosse precisato nei conigli il volume che deve avere la milza in rapporto a qualche differenza del peso di essi.

A dir vero, fra i dati anatomici de' suoi conigli mette anche

lo sviluppo di « *bacilli malarici* » ottenuto dalla milza e dalle ghiandole linfatiche addominali, il cui succo conteneva inoltre gli stessi granuli che il plasma sanguigno. — Ma quanto ho precedentemente osservato a proposito degli identici reperti rispetto al sangue circolante, mi dispensa dall'occuparmi più oltre di siffatte osservazioni. — I giudizi in proposito espressi dal Dott. Schiavuzzi sono così poco serii, quanto, nel loro insieme, sono sconclusionate le sue esperienze.

---

Voglio invece succintamente dar conto delle osservazioni da me intraprese per conoscere quale sia la sorte e il modo di comportarsi dei bacilli di Schiavuzzi inoculati sotto la cute.

Il bacilo di Schiavuzzi appartiene alla categoria di quelli che con grande facilità si riproducono nei comuni mezzi nutritivi di coltura e che sono dotati di notevole resistenza rispetto alle influenze che solitamente danneggiano la vita dei microrganismi.

Se il bacillo in questione fosse dotato di un'azione generale specificamente patogena, come quella che gli si vuole attribuire, sarebbe necessario che, diffusosi nell'organismo, esso conservasse le diverse sue attività biologiche e sopratutto la capacità di riprodursi in guisa che, coi noti spedienti, si dovrebbe facilmente riottenere nelle colture.

I fatti, lungi dal corrispondere a questa supposizione, decisamente la contraddicono.

Ad una serie di conigli, colle imprescindibili cautele antisettiche d'uso, ho praticato la solita iniezione di circa 3 cent. c. della coltura (emulsione in acqua previamente sterilizzata) e li ho successivamente uccisi a diverso periodo di distanza dall'inoculazione, e precisamente dopo 24-18-11-7-4 ore; aperti quindi i cadaveri, procedendo sempre a filo delle ridette cautele, praticai, negli usitati mezzi nutritivi (agar o gelatina peptonizzata) entro diverse provette, delle seminagioni di sangue, di succo splenico, epatico e renale. Le prove in tal modo

eseguite sommano a parecchie dozzine; se si eccettuano due casi nei quali verificai una ricca vegetazione di protei, tutte queste seminagioni son rimaste sterili. — Da ciò è necessità concludere che subito o poco dopo il suo ingresso nella circolazione generale, il bacillo Schiavuzzi perde la capacità di riprodursi, come verosimilmente perde tutte le altre sue proprietà biologiche. Nuova prova codesta, però non necessaria, della inattendibilità delle cose dette da Schiavuzzi.

Può dirsi qualche cosa sulle sorti a cui va incontro il materiale iniettato?

In proposito voglio limitarmi a notare che le colonie di bacilli iniettati, in gran parte, se non esclusivamente, sono inglobati dalle cellule amiboidi che in grande quantità affluiscono nel tessuto in seno al quale l'emulsione bacillare si espande. — Tale processo di inglobazione e la distruzione che ne è conseguenza, sembra si verifichi in un modo abbastanza rapido: In un caso, ucciso il coniglio dopo tre ore dall'inoculazione, trovai il processo fagocitario molto spiccato e diffuso; in altro caso, ad uccisione avvenuta dopo sei ore, lo stesso processo era ancora facilmente dimostrabile, ma certo in misura molto minore che nel precedente, dopo 12 ore dall'inoculazione; in altro caso, mi è stato impossibile constatare la presenza di elementi fagocitarii; naturalmente non posso asserire fossero già del tutto scomparsi.

Se la scomparsa de' bacilli dal luogo dell'iniezione avvenga esclusivamente per opera delle cellule fagocitarie, oppure se in parte essi penetrino altrimenti in circolazione; se la distruzione dei bacilli inglobati, avvenga presto in luogo, oppure se accada successivamente, non sono in grado di precisarlo, non essendomi su queste osservazioni soffermato colla voluta insistenza. — Probabilmente il lavoro di distruzione e di eliminazione dei prodotti della disgregazione dei bacilli, dura più di quanto puossi obbiettivamente dimostrare. A questa supposizione dànno fondamento i casi nei quali l'aumento di temperatura che supponemmo appunto riferibile al lavoro di distruzione ed eliminazione dei cumuli bacillari iniettati, è

durato per 12-24 ore dall'iniezione. La presenza nel parenchima epatico, entro le prime 12-24 ore di un'insolita quantità di irregolari granulazioni (dimostratesi però sterili, come già notammo) in uno ad una spiccata alterazione del colore di tale organo, fanno pensare che il prevalente centro di distruzione e la principale via di eliminazione del materiale bacillare, sia rappresentato dal fegato.

---

Resterebbe ora a prendere in esame altro, pur importante lato della questione, quello rappresentato dall'asserzione che le alterazioni del sangue descritte come caratteristiche della malaria, si possono, quando si voglia, artificialmente riprodurre con una serie di espedienti.

La base di codeste affermazioni è esclusivamente costituita dalle note osservazioni di Mosso e Maragliano, secondo le quali, nel sangue rimasto per tre giorni nella cavità addominale di una gallina (Mosso) e sottoposto all'azione di agenti diversi od anche solo lasciato a se chiuso in paraffina (Maragliano) « si riscontrano le alterazioni dei globuli rossi e le forme jaline e pigmentate simili a quelle che Laveran, Richard, Marchiafava, Celli e Golgi hanno descritto nei loro lavori sull'infezione malarica ». — Come è pur noto, da queste osservazioni si è voluto trarre la precisa conclusione « che è necessità considerare come forme di un processo degenerativo quelle che fino ad ora erano considerate come forme di un processo di sviluppo o generativo ».

Questa parte del tema, per aderire a mia preghiera, venne studiata dagli egregi miei assistenti, Dott. A. Cattaneo e Dott. A. Monti, i quali sul tema medesimo, pubblicarono un lavoro corredato da tavole (1).

(1) Dottori A. Cattaneo ed A. Monti, « I parassiti della malaria e le alterazioni degenerative dei globuli rossi ». Diagnosi differenziale. Comunicazione fatta alla Sezione di Anatomia, Fisiologia e Patologia del XII Congresso Medico di Pavia, seduta del 22 settembre 1887 (*Atti del XII Congresso Medico*, tip. Fusi, 1888) e *Arch. per le Scienze Mediche*, vol. XII, fasc. I, 1888).

Lo studio essendo stato condotto, da questi autori, colla speciale competenza derivante dall'aver per una serie d'anni applicato il criterio delle alterazioni parassitarie del sangue alla diagnosi clinica dell'infezione malarica, e colla serietà richiesta dalla delicatezza delle osservazioni, io mi associo nel modo più assoluto alle conclusioni cui essi sono giunti. — Per ciò su questo argomento io credo di non poter far di meglio che riportare testualmente le stesse loro conclusioni analitiche (1):

I. *Il parassita ameboide non pigmentato* che si osserva entro i globuli rossi (quello cui Marchiafava e Celli dettero il nome di *Plasmodium malariae*), fu dal Mosso ritenuto identico agli spazi chiari di varia forma (vacuoli?) che si osservano, quantunque scarsi, nel sangue fresco, e che appaiono più numerosi nel sangue di cane trafuso nell'addome di gallina. Ma se noi facciamo un accurato paragone, troviamo che la differenza è molto grande. Innanzi tutto, i plasmodi sono dotati di caratteristici moti ameboidi molto vivaci che mancano affatto agli spazi chiari osservati da Mosso e da Maragliano. Questi presentano soltanto un'ondulazione dovuta al movimento d'assieme del globulo; ma questa ondulazione non ha nulla a che fare coi moti irregolari, spontanei, coi molteplici cambiamenti di forma che presentano i plasmodi. — D'altra parte, un occhio esercitato facilmente distingue il parassita dagli spazi chiari (vacuoli?) dei globuli, perchè questi ultimi hanno la particolar rifrangenza sopra ricordata, molto diversa da quella del parassita. Un altro criterio importante per la diagnosi differenziale è la colorazione. Le osservazioni di Maragliano, quelle di Foà e le nostre sulla colorabilità di alcune parti costitutive del globulo rosso

(1) Ad identiche conclusioni vennero, con proprie ricerche, anche i Prof. Marchiafava e Celli. V. il lavoro seguente: « Sui rapporti fra le alterazioni del sangue del cane introdotto nel cavo peritoneale degli uccelli e quelle del sangue dell'uomo nell'infezione malarica » (*Bollettino della R. Accademia Medica di Roma*, anno 1887, fasc. VII).

normale non tolgono valore alla colorazione come mezzo per dimostrare i parassiti malarici. Questi infatti si colorano in massa, non hanno quindi nulla che assomigli alle coroncine di punti finissimi che noi e Foà abbiamo descritto.

II. *Le forme ameboidi contenenti granuli di melanina* che il Golgi ha osservato entro i globuli tanto nelle quartane come nelle terzane, nel primo giorno dopo l'accesso sono caratteristiche per i vivacissimi movimenti ameboidi, per i continui e svariati cambiamenti di forma, per la presenza di finissimi bastoncini di pigmento nero. Tali forme non trovano riscontro in alcuna di quelle che si osservano nel sangue degenerato. Questo stadio dei parassiti malarici avrebbe dovuto richiamare l'attenzione di Mosso e mostrargli la fallacia della sua identificazione.

III. I *corpi pigmentati*, che il Golgi ha osservato *entro i globuli* nei giorni d'intervallo delle terzane e delle quartane rilevandone il graduale accrescimento non trovano un termine di paragone neanche lontanissimo, nelle forme presentate dal sangue degenerato. Nessuno certamente li potrà confondere cogli spazi chiari (vacuoli) molto grandi, i quali hanno rifrangenza diversa e non contengono quei particolari granelli melanici finissimi i quali si fanno sempre più numerosi quanto più il parassita consuma, crescendo, l'emoglobina.

IV. I *corpi pigmentati liberi* delle quartane e i corpi pigmentati circondati da un alone (ultimo residuo del distrutto globulo rosso) che il Golgi ha osservato al mattino del giorno dell'accesso nelle terzane, furono dal Mosso identificate colle varie forme di cellule globulifere e pigmentifere.

Ma, tanto le cellule giganti quanto i leucociti pigmentiferi e globuliferi (i globuli rossi in degenerazione ialina di Mosso) hanno dimensioni molto variabili, ma pur sempre maggiori che i globuli rossi (da 12-20 sino a 40 micromillimetri). Questo carattere basterebbe per non lasciarli confondere coi corpi

pigmentati liberi della malaria, i quali hanno grandezza costante che raggiunge appena quella di un globulo rosso. Inoltre le cellule globulifere sono molto variabili di forma, mentre i corpi pigmentati si presentano sempre sotto una *forma tipica*. Infine, le cellule globulifere e pigmentifere contengono degli interi globuli rossi, o dei citoframmenti, o dei detriti emoglobinici, non sono sempre uniformi di struttura; qualche volta presentano granuli o gocce adipose. I corpi pigmentati contengono dei granuli finissimi, uniformi di pigmento nero (ben diverso quindi dai globuli rossi e dai detriti emoglobinici) e presentano costantemente un protoplasma ialino.

V. I *corpi pigmentati col pigmento al centro* furono da Tommasi-Crudeli giudicati simili a quelle forme che Rollet e Brücke ottennero sottoponendo il sangue di rana alla corrente elettrica o ad altri agenti diversi, ed anche a quelle che Dujardin ha osservato fin dal 1842 nel sangue in qualche modo maltrattato.

Ora, è facile osservare che esiste una differenza così enorme tra simili alterazioni dei globuli e le suddette alterazioni malariche, che sembra strano il confronto tra le medesime.

Maltrattando globuli nucleati, si vede qualche volta l'emoglobina raccogliersi sul nucleo, si ha così un corpo ialino con un ammasso emoglobinico più o meno raccolto al centro. Ma nel caso dei corpi pigmentati non si tratta già di emoglobina, bensì di pigmento melanico, la differenza è quindi evidente.

VI. Le *forme in scissione* dei parassiti della quartana e della terzana, quelle caratteristiche margheritine, furono dal Mosso dichiarate identiche a quei globuli bianchi in degenerazione granulo-grassa che si osservano nel sangue di cane trafuso nell'addome di pollo e che si trovano facilmente anche nel pus.

Noi rileviamo però che tra le due sorta di elementi esistono differenze capitali. Infatti i globuli bianchi in degenerazione (le rosette di Mosso) sono più grandi di un globulo rosso,

mentre le margherite malariche sono più piccole. I primi non contengono pigmento o sono diffusamente imbevuti di emoglobina, le seconde presentano un caratteristico accumulo di pigmento nero centrale. I primi constano di granulazioni irregolari, le seconde sono costituite da globetti caratteristici per la rifrangenza e per la regolarità e la costanza della grandezza, della forma e della disposizione. D'altra parte, le forme in scissione non sono confondibili colle zolle pigmentali circondate da granulazioni chiare, perchè queste zolle non sono nere, non sono regolari di forma, e le granulazioni sono molto variabili di grandezza e di numero, hanno un particolare riflesso giallastro, tutto un insieme che caratterizza i detriti.

VII. Le *forme semilunari* descritte da Laveran, Marchiafava e Celli, Golgi, Osler, Councilmann, furono dal Mosso identificate a certi elementi che egli trovava facendo la sua trasfusione. È certo che qualche volta, nei coaguli del sangue trasfuso nel peritoneo di pollo si trovano delle cellule semilunari. Noi crediamo però che non sia difficile riconoscere che tali elementi sono cellule staccatesi dall'endotelio peritoneale. Esse differiscono dalle semilune malariche perchè ne sono immensamente più grandi, non contengono i caratteristici granelli di melanina e sono fornite di un grosso nucleo ovale. Crediamo che nessuno vorrà paragonare le semilune malariche ai globuli rossi deformati e disposti su un piano verticale (come è quello che vedesi disegnato nell'atlante di Dujardin).

VIII. Le *forme flagellate* furono da vari osservatori giudicate identiche a quelle forme che si ottengono sottoponendo i globuli rossi all'azione del calore. Ma, come Laveran ha già fatto rilevare, i flagellati malarici hanno una forma caratteristica simile a quella di altri flagellati, contengono dei granuli di pigmento nero, ed hanno dei movimenti spontanei; i prodotti di distruzione dei globuli rossi hanno forme svariatissime e lasciano riconoscere la natura globulare.

IX. Come criterio generale di distinzione tra le forme malariche e le forme degenerative dei globuli rossi sta il fatto che tutti gli osservatori che hanno una conoscenza precisa della malaria, *non hanno riscontrato simile alterazione in nessuna altra malattia febbrile.* Oltre i primi osservatori della malaria, più recentemente Councilmann (1), e noi stessi, abbiamo cercato invano in altre malattie le alterazioni osservate nella malaria.

X. Un secondo criterio generale per distinguere le alterazioni degenerative dei globuli rossi dalle alterazioni malariche è il progressivo sviluppo di queste forme che il Golgi ha dimostrato per la terzana e la quartana, *sviluppo che accade tipicamente entro un determinato e costante periodo di tempo corrispondente alla riproduzione periodica della febbre.* Caratteristica è la segmentazione del parassita in corrispondenza all'inizio del brivido febbrile. Anche noi abbiamo potuto seguire al microscopio la costante e tipica evoluzione dei parassiti malarici quale fu descritta dal Golgi: nulla di simile si osserva per le forme degenerative.

Noi dobbiamo pertanto conchiudere, che le alterazioni del sangue malarico descritte da Laveran, Richard, Marchiafava e Celli, e particolarmente da Golgi, confermate recentemente da Sternberg (2), Osler (3), Councilmann, Metschnikoff (4) non hanno alcun rapporto colle alterazioni che subisce il sangue sottoposto ai diversi procedimenti che ne alterano la struttura, come può facilmente convincersene chiunque abbia l'opportunità di osservare, anche una volta sola, le due diverse serie di alterazioni dei globuli rossi (5).

(1) *Medical News di Philadelphie*, 15 gennaio 1887.
(2) *The med. Record.*, vol. XIX, n. 18, 1887.
(3) *Philadelphia medical Times*, novembre 1886.
(4) *Centralblatt f. Bakter. u. Paras.*, n. 21, 1886.
(5) Intorno alla possibilità di confondere le così dette alterazioni degenerative dei globuli rossi colle fasi iniziali di sviluppo dei parassiti ma-

La conclusione generale che patentemente scaturisc quanto precede è che:

Il così detto *bacillus malariae* di Klebs, T Crudeli e Schiavuzzi, nulla ha a che fare fezione malarica.

Se facciamo poi astrazione della sua azione locale irritante e in debole grado piogenica, il bacillo mede potrebbe nemmeno essere ascritto fra i microrganis geni: certo non ha alcuna azione specificamente p quale parassita, sul generale dell'organismo.

---

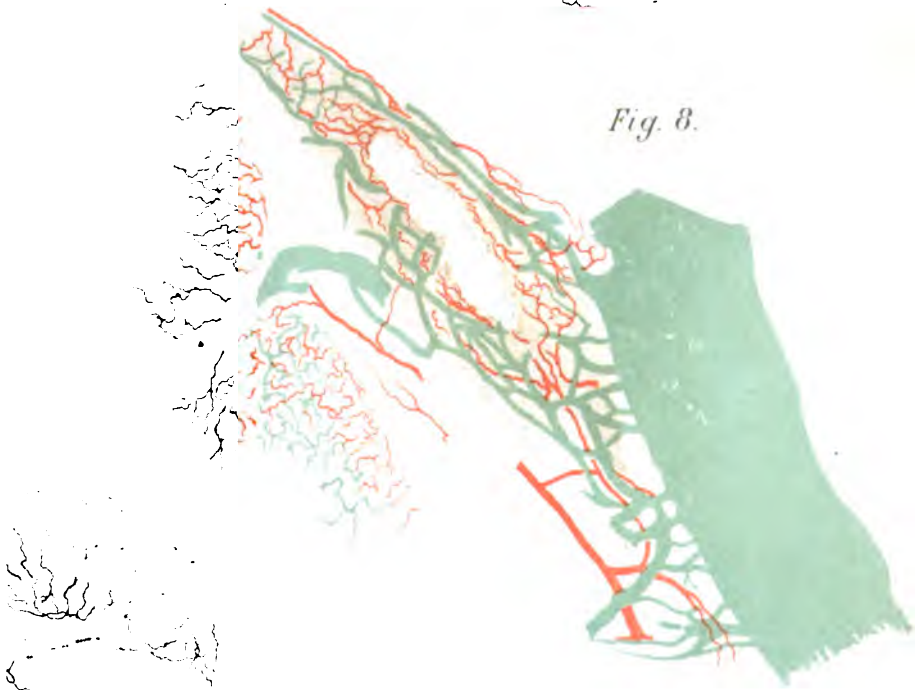
larici, credo opportuno citare l'autorevole giudizio che il Bau ha recentemente espresso sull'argomento:

« Noi non neghiamo che certe alterazioni degenerative dei gl del sangue possano offrire una SUPERFICIALE somiglianza coi pla larici; ma escludiamo in modo assoluto che un esercitato micr il quale conosca le due categorie di forme per osservazione propr ammettere la loro identità » (Jahresbericht über die Fortschrit Lehre von den pathogenen Mikroorganismen, dritter Jahrgang, 1888).

Fig. 7.



Fig. 8.



Dal labor. di Patologia dello Spedale Umberto I in Torino.

# SUGLI EFFETTI DELL' ESTIRPAZIONE DEL PLESSO CELIACO

RICERCHE SPERIMENTALI

DEL

Dott. **Alessandro LUSTIG**

Alcuni anni or sono ebbi campo di osservare nella Clinica di Bamberger un ammalato di poliuria semplice: nelle sue orine, come è naturale, non si rinvenne mai nè zucchero, nè albume. Era questo dunque un caso di diabete insipido che accompagnato da costante dimagramento e da polidipsia condusse l'infermo a morte. — Alla sezione non si trovarono notevoli lesioni nè dei reni, nè d'altri organi, eccetto alcune importanti alterazioni dei gangli celiaci. Tolti questi ultimi dal cadavere ed esaminati al microscopio, vi trovai tra altro molte cellule nervose fortemente pigmentate e quasi tutte prive di nucleo, altre raggrinzate piccolissime. I fasci di connettivo tra le cellule gangliari in aumento.

Questo reperto, analogo alle osservazioni di Schapiro (1) n base alle quali le alterazioni del plesso celiaco sarebbero causa del diabete insipido, mi suggerì l'idea di istituire delle ricerche sperimentali sul plesso celiaco. Le funzioni di questo plesso, come quella d'altre formazioni del gran simpatico, sono

infatti poco note, ed era interessante di vedere se esiste un nesso tra la poliuria semplice e le alterazioni del plesso in discorso.

Se si cerca però, nella letteratura medica sul diabete insipido, unicamente i casi non dubbî (*) seguìti dalla autopsia, si vede che le lesioni trovate in quest'affezione sono molteplici e riguardano organi i più diversi. Eade (2) rinvenne una degenerazione delle capsule surrenali accompagnata da una meno grave dei reni. Leyden (3), Mosler (4), Schultzen (5) trovarono alterata per varie cause la midolla allungata in prossimità di quella zona la cui lesione, secondo Bernard, produce iperdiuresi senza mellituria. Robert (6) descrisse un caso con neoformazioni in ambedue gli emisferi del cervelletto, e Schlesinger (7), Pribram (8), Gueneau de Mussy (9), Dickinson e Howship W. (10), Hedenius (11), Kien (12) trovarono alterazioni del sistema nervoso centrale.

A me preme di stabilire già fin d'ora, che dalle mie numerose ricerche ebbi in questo senso un risultato assolutamente negativo; quindi mi è lecito pronunciarmi con tutta sicurezza: *non esistere nesso causale tra la lesione del plesso celiaco e la poliuria semplice*. Quest'ultima venne bensì osservata quale conseguenza temporanea o permanente di lesioni sperimentali da Bernard (13), da Eckhard (14), da Kahler (15) e da altri ancora; ma tali lesioni si riferivano sempre ad altre parti del sistema nervoso, vale a dire al sistema centrale. Kahler in ispecial modo produsse uno stato di poliuria, che durò per lungo periodo di tempo, sopra conigli ai quali aveva praticato un trauma sul cranio.

Infine ricordo come Foà (16) nei suoi studi sull'anatomia patologica del gran simpatico trovò alterazioni secondarie del plesso celiaco in diverse affezioni. Altri ancora descrissero al-

---

(*) Casi dubbi considero quelli dove nè la storia clinica, nè la descrizione dei preparati eliminano il sospetto di una affezione renale, come quella descritta dal Bartels, piuttosto che di diabete insipido.

terazioni secondarie sul plesso celiaco; ma di questo terrò parola più tardi.

CENNI STORICI SULLE FUNZIONI DEL PLESSO CELIACO. — È ad A. W. Volkmann (17) per il primo, che noi dobbiamo alcune nozioni sulla funzione del ganglio celiaco, anche queste esposte soltanto in via incidentale. Egli accenna ad uno esperimento eseguito su un gatto poco dopo appiccato, il cui cuore era già in perfetta quiete: eccitato il ganglio celiaco ne seguì una breve pulsazione dell'atrio destro. Questo autore non parla di azioni qualsiasi sui visceri addominali, e ricorda soltanto che, in una serie di esperienze successive ottenne una rapida contrazione dello stomaco dopo l'eccitamento del ganglio celiaco.

Johannes Müller ricorda nella quarta edizione del suo *Manuale di Fisiologia* che, l'eccitamento del plesso celiaco a mezzo della potassa caustica produce nel coniglio un movimento peristaltico, fenomeno questo che non è costante.

Pincus (18) estirpò il ganglio celiaco ad alcuni gatti, cani, conigli; tutti questi animali morirono dopo 15 a 30 ore, cosicchè l'ispezione dello stomaco con lo scopo di osservarne i movimenti doveva praticarsi poche ore dopo eseguita l'estirpazione, aprendo la ferita. Pincus dice di aver trovato la secrezione dello stomaco normale; le mucose dello stomaco e dell'intestino tenue erano talvolta molto iperemiche, alcune volte emorragiche; e conclude che, il plesso celiaco esercita un'influenza sui vasi e sulla nutrizione dello stomaco.

Dall'esposizione che fa Pincus dei suoi esperimenti si acquista il convincimento che, la causa della rapida morte degli animali operati stia in un processo purulento infettivo. Le sue ricerche non contribuiscono dunque con alcun dato alla conoscenza della funzione del plesso. Nondimeno vennero ripetute da Samuel (19). M. Schiff (20) trovò che in seguito all'estirpazione del plesso celiaco della rana non si poteva produrre il diabete artificiale (col metodo di Cl. Bernard) perchè in tal modo si era eliminato dal treno nervoso uno

dei membri più importanti. — Questi esperimenti in numero molto limitato non furono ripetuti sui mammiferi e vennero sottoposti da Adrian (21) (pag. 64) ad una ponderata e razionale critica, che dimostra a sufficienza l'insussistenza della ipotesi dello Schiff, e le lacune delle sue ricerche.

Budge (22) ritornò su questo argomento operando sui conigli. — Egli descrive il suo metodo operativo per l'estirpazione dei ganglii che secondo lui devono essere organi molto sensibili: però nessuno degli animali operati visse più di quattro giorni. — Il fenomeno più importante da lui osservato è la diarrea. — Nel crasso trovò delle masse liquide, talvolta frammiste a sangue ed a lembi epiteliali. Il fegato iperemico ed aumentato il volume. Anche qui gli animali, morti poco dopo l'operazione, non lasciano campo ad osservazioni prolungate; di più non è escluso che essi, come negli esperimenti di Pincus, soccombessero ad un processo infettivo.

Adrian (l. c.) dà nel suo lavoro un'estesa descrizione anatomo-topografica del plesso celiaco negli animali (cani) da lui esperimentati, ed in seguito ad alcuni sperimenti d'estirpazione del plesso, conchiude che, gli animali ai quali venne asportato quest'organo, se trattati poi con ogni cura, possono talvolta sopravvivere.

Anch'egli osservò che i ganglii hanno una grande sensibilità e infine che esercitano un'azione sui movimenti dello stomaco ed intestino: però i nervi che partono dal plesso non avrebbero influenza sulla secrezione dello stomaco.

Adrian non estirpò tutti i ganglii del plesso, ma singoli, e dalla descrizione che egli ci dà dell'operazione da lui eseguita non appare con certezza che, in tutti i casi, egli abbia operato sul plesso.

Lamansky (23) operò sui cani, conigli e gatti, e la maggior parte di questi animali soccombettero 24 ore al più tardi dopo eseguita la estirpazione del plesso. Dalla esposizione che egli fa delle autopsie di questi animali risulta chiara la morte per peritonite; le anse intestinali erano aderenti l'una all'altra,

il contenuto intestinale liquido. Egli osservò costantemente l'abbassamento di temperatura prima della morte. Di più, in una serie di esperimenti di controllo nei quali non veniva estirpato il plesso, gli animali presentarono gli stessi fenomeni degli altri.

Anche i cani operati dal Lamansky morirono tutti di peritonite, eccetto uno: egli trovò costantemente raccolta di pus nella cavità addominale, le anse intestinali aderenti l'una all'altra, nell'intestino contenuto liquido. L'unico cane superstite già il giorno dopo l'operazione mangiava: le feci erano della solita consistenza. Nei giorni successivi l'animale dimagrò enormemente mentre era di straordinaria voracità e le temperature del corpo si mantenevano normali. Questo stato durò tre settimane circa: dopo 7-8 settimane l'animale era di nuovo completamente ristabilito, e per nulla si poteva distinguere da altro animale sano. Dopo 2 mesi venne ucciso e la sezione dimostrò che la estirpazione dei ganglii era stata completa. Nei vasi chiliferi non si rinvenne anomalia di sorta, quantuque Lamansky supponesse che i disturbi nutritizi avessero dipeso dalla lesione dei vasi chiliferi. — Infine devo accennare a Munck e Klebs (24) che in seguito ad estirpazione totale o parziale del plesso celiaco ottennero mellituria. È su questo fatto che essi basano la loro teoria del diabete — e la consecutiva atrofia del pancreas.

Questi due autori trovarono inoltre in un caso di diabete mellito che un certo numero di cellule ganglionari del plesso celiaco era distrutto, e ne trassero argomento di conferma alla loro opinione che le alterazioni del plesso celiaco portino con sè mellituria ed atrofia del pancreas.

L'Armanni (25) che eseguì l'analisi istologica di alcuni organi diabetici provenienti dalla Clinica del Cantani, esaminò in alcuni casi anche il plesso solare e trovò alterazioni alle cellule ganglionari, ma di natura tanto leggera da non poter alterare sensibilmente la funzione.

Tutti questi esperimenti, intrapresi collo scopo precipuo di analizzare gli effetti della estirpazione del plesso celiaco, con-

tribuirono ben poco alla conoscenza dei processi funzionali, esercitati normalmente da quest'organo sull'organismo; solo risultò invariabilmente che la recisione del ganglio celiaco determinava insieme e movimenti dell'intestino tenue e deiezioni alvine liquide e sanguinolenti.

Mi sembra quindi che in complesso, prescindendo forse dalle ricerche di Munck e Klebs, le conseguenze dell'estirpazione del ganglio celiaco rimangano oscure. L'atto operativo è grave, e non è facile evitare lesioni del peritoneo e maltrattamento dei visceri addominali, da cui traggono per origine e la peritonite ed altri fenomeni e la rapida morte.

Inoltre quasi tutti gli sperimentatori, che menzionai, circoscrissero la loro attenzione al tratto digestivo, non curando gli altri organi.

All'Adrian che riuscì a mantenere in vita qualche raro animale (cane), si può muovere oltre l'obbiezione che egli non effettuò l'estirpazione completa del plesso, quella di non aver osservato i suoi operati nè abbastanza a lungo, nè abbastanza estesamente; le sue disamine sono anzi del tutto unilaterali.

Lamansky, il quale di tanti operati salvò un unico cane, gli aveva estirpato — è vero — tutto il plesso, e lo dimostrò la sezione; ma le spiegazioni che egli ci dà dei fenomeni osservati non sono affatto sufficienti. Anche qui non si parla che del tratto digestivo.

Gli animali da me scelti per l'estirpazione furono conigli e cani. I primi in numero di gran lunga maggiore dei secondi.

---

## ESPERIMENTI SUI CONIGLI.

Per non ledere il peritoneo mi accinsi dapprima all'operazione estraperitoneale. Ma avendovi trovato grandi inconvenienti, e principalissimo quello dell'incertezza se il plesso veniva realmente e completamente estirpato, dopo alcuni ten-

tativi in questo senso, mi decisi per il metodo operatorio nella cavità addominale.

Nel coniglio il plesso celiaco è formato da un ganglio superiore che è talvolta di forma triangolare e giace nel tessuto connettivo a cavalcioni della cava inferiore un po' sopra all'arteria mesenterica; e da un ganglio inferiore, più piccolo dell'altro, che si trova al disotto dell'arteria mesenterica. -- Il ganglio celiaco inferiore è circondato rare volte — su 25 conigli sagrificati ad altri scopi, lo rinvenni due volte — da piccoli ganglii accessorî. Dal ganglio celiaco superiore partono fibre nervose che vanno al fegato, altre si dirigono verso lo stomaco. Il plesso celiaco accompagna i proprî vasi; alcune fibre nervose sono in unione al ganglio mesenterico inferiore. I nervi splancnici, tanto il destro che il sinistro, giungono all'apice del ganglio celiaco superiore, per mandare alcuni rami grossi alla parte posteriore delle capsule surrenali ed al plesso renale. — Finissime fibre dello splancnico sinistro vanno al ganglio celiaco inferiore. — Si scelsero per l'operazione conigli sani da sei mesi fino un anno e mezzo. — Gli animali venivano tenuti dapprima in osservazione per almeno 48 ore, isolati in gabbia appositamente costrutta per raccogliere l'orina libera da altre sostanze. Si teneva conto dell'orina delle 24 ore; si misurava la temperatura nel retto, al mattino ed alla sera; si osservava il numero delle respirazioni e la consistenza delle deiezioni alvine. In questo periodo di tempo si regolava e si registrava la quantità del vitto consistente in verdura, patate e crusca, e la stessa alimentazione veniva somministrata agli animali anche dopo l'operazione. — L'orina veniva esaminata prima dell'atto operativo coi metodi che esporrò più tardi, quelli stessi usati per le orine raccolte nel periodo successivo all'operazione. L'atto operativo è più facilmente eseguibile a stomaco meno pieno, perciò gli animali venivano tenuti a digiuno da 12 a 16 ore. Non è consigliabile un periodo più lungo per le alterazioni che potrebbero succedere nel fegato (consumo di glicogeno).

Fissato l'animale, si tagliavano i peli dell'addome e si pro-

cedeva ad un'energica disinfezione della cute con acqua calda e sapone, e la si lavava poi superficialmente con sublimato 1°/₀₀. Nè un'energica pulizia col sublimato nè il contatto di esso coll'intestino sono consigliabili, poichè questa sostanza, come venne osservato da altri, produce da per sè melliturja.

Ciò fatto, si eseguisce un taglio della cute nella linea mediana, lungo da 6 a 7 cm., incominciando 2 cm. sotto il processo xifoide. — Si taglia nella linea alba il peritoneo senza produrre emorragia. Si estraggono rapidamente le anse intestinali, che si involgono in asciugamani caldi tenuti per alcun tempo nell'acqua bollente. *Si deve avere ogni cura possibile di non lasciar raffreddare i visceri addominali.* Poi sollevando la curvatura maggiore dello stomaco, si vede la capsula surrenale sinistra ed a destra di questa, circa di $^1/_2$ cm. all'insù, si trovano i gangli celiaci. Colla scorta delle nozioni anatomiche anzi descritte, si va in cerca di essi. Senza produrre emorragie, cosa non facile, si lacera con uno specillo l'involucro peritoneale, si isolano i ganglii, e afferratili con una pinza lunga munita di denti si sollevano del tutto, — quest'atto è immensamente doloroso pell'animale — e infine si tagliano alla loro radice unitamente ai filetti nervosi. Senza lavare la cavità addominale — nella quale si penetrò colle mani ben pulite — si ripongono le viscere ancor sempre calde. Si fa rapidamente la sutura continuata del peritoneo col catgut, la cutanea colla seta. Si lava la ferita coll'acqua calda e si ripone l'animale nella propria gabbia ben pulita, e tenuta in ambiente caldo (18-21° C.). Durante tutto l'atto operativo che dura da 25 a 40 minuti si cercò di non ledere con alcun atto meccanico nè il fegato, nè il pancreas, nè altri organi.

Le parti estirpate vennero sempre esaminate al microscopio per assicurarne l'identità.

Dopo l'operazione e nei giorni successivi si praticò la raccolta dell'orina, la misurazione della temperatura e l'alimentazione dell'animale nell'istesso modo che si era usato in antecedenza, cosicchè le istesse condizioni di vita si verificarono sia prima che dopo l'operazione.

Di 23 conigli, operati tutti senza narcosi, se ne devono eliminare tre, che soccombettero in seguito ad emorragia; cinque perirono dopo alcuni giorni per peritonite od altra causa; uno visse due settimane e, ucciso più tardi, dimostrò alla sezione una peritonite obsoleta; due vissero a lungo, ma presentando suppurazione circoscritta intorno alla ferita, un caso venne eliminato essendosi trovato alla sezione un piccolo focolaio purulento intorno alla capsula surrenale.

La sezione venne comunemente praticata poco dopo morto o sagrificato l'animale. Constatata la totale estirpazione del plesso, si osservarono tutti gli organi principali, alcuni dei quali vennero conservati contemporaneamente in differenti liquidi, in quello del Müller, nell'alcool, nel liquido di Kleinenberg o talvolta (i reni) nella miscela del Flemming.

I.

*14-15 giugno 1888.* — Coniglio del peso di 1390 gr. Vitto 250 gr. Temp. 39°1 C. 38°9 C. Orina delle 24 ore: 90-100 cc. normale. Respirazione 80 al minuto. 16 ore a digiuno.

*16 giugno.* — Si opera alle 9 ant. in 35 minuti, senza la minima perdita di sangue. Dopo l'operazione emette 15 cc. d'orina normale. La temperatura della sera è 38°2. Non mangia; nessun fenomeno rimarchevole.

*17 giugno.* — Temp. 38°1, alla sera 38°5. Nelle 24 ore si raccolsero 45 cc. d'orina; reazione alcalina, peso specifico 1027, non contenente albume, zucchero in quantità moderata, nè acetone, nè acido acetacetico, nè sostanze biliari. Le feci d'aspetto normale. Vitto 100 gr. La ferita senza traccia di suppurazione. L'animale non presenta altri fenomeni speciali.

*18 giugno.* — Temp. sera 38°5. Orina delle 24 ore: 65 cc., alcalina, contiene tracce di zucchero ed acetone. Vitto 170 gr.

*19 giugno.* — Temp. 38°7. 50 cc. d'orina, nè zucchero, nè albume; acetone.

'animale pesa a stomaco ed intestini pieni 1250 gr. Respirane 70 al minuto. Feci solide. Vitto 210 gr.

*'0 giugno.* — Temp. 38°5. Orina 90 cc., acetone. Vitto 200 gr.

*1 giugno.* — Temp. 37°9. Orina 70 cc., alcalina, acetone, tracce bume. Nel sedimento, che viene esaminato giornalmente, oltre

i soliti cristalli si trovano alcuni corpuscoli rossi, leucociti e qualche raro epitelio dei canalicoli renali. La ferita nitida. Nessun disturbo da parte del sistema nervoso.

*22 giugno.* — Temp. 37°9. Orina 75 cc., acetone, albume in piccola quantità ($^1/_4$ per $^0/_{00}$ Esbach). Vitto 230 gr. Feci solide del solito aspetto.

*23 giugno.* — Temp. 38°5. Orina 50 cc., p. spec. 1022. Reazione dell'acetone dubbia; albume in piccola quantità. Nel sedimento si trovano molti corpuscoli rossi, leucociti; cilindri renali non se ne scorgono. Vitto 160 gr.

*24 giugno.* — Temp. 38°2. Orina 40 cc., albume, manca l'acetone. L'animale mangia poco. La ferita cutanea perfettamente cicatrizzata. Nessun fenomeno addominale, nè del sistema nervoso o muscolare. Reazione dei riflessi lenta.

*25-26 giugno.* — Lo stesso reperto. Mangia pochissimo. Non si trova acido acetacetico.

*27 giugno.* — Muore improvvisamente alle 4 pom. Pesa 1000 gr. Si seziona mezz'ora dopo e si trova: Cervello anemico. Polmone, cuore, milza, fegato normali, poveri di sangue, il parenchima di quest'ultimo consistente. Si conservano gli organi nell'alcool. Lo stomaco quasi vuoto, la mucosa pallida. Le anse intestinali libere nella cavità addominale, la mucosa intestinale pallida; nel crasso masse fecali poltacee. Il pancreas, d'aspetto normale, pesa 0,50 gr., è lungo circa 15 cent., con gli acini ben distinti. All'esame microscopico (indurimento nell'alcool, colorazione col picrocarminio) non presenta alterazioni. Il peritoneo, perfettamente liscio, non dà a vedere traccia di processi regressivi. I ganglii celiaci completamente estirpati. Nessun focolaio purulento nella cavità addominale. Le capsule surrenali del solito colore, della solita grandezza.

I reni grossi, la capsula facilmente staccabile; la sostanza corticale più ricca di sangue della midollare. Si conservano dei pezzi, come in tutti i casi, nell'alcool, nel liquido di Müller, nel liquido di Flemming (modificato). Eseguite le sezioni, previa inclusione in paraffina, col microtomo (Reichert), si fa la colorazione, a seconda dei casi, col picrocarminio, coll'ematossilina, col carminio alluminato e talvolta colla saffranina.

Le alterazioni principali sono nella corticale. I corpuscoli malpighiani appaiono più grossi del normale (confrontati con quelli di conigli normali); la capsula del Bowman ispessita. Le anse dei glomeruli sono dilatate come pure i grossi vasi capillari del rene. Fra la lamina viscerale e parietale della capsula si vede spesso una massa granulosa, che include degli elementi rotondi, con su-

perficie liscia, della grandezza di un leucocito, e colorati col carminio in rosso splendente.

I tubuli contorti della regione periferica sono quasi tutti dilatati. Gli epiteli che li rivestono sono gonfi ed i limiti tra loro sono soltanto alcune volte distinti. I loro nuclei non sono sempre visibili, e si colorano pallidamente. Il margine libero dell' epitelio, cioè quello rivolto verso il lume del tubo, è a frangie reticolate. Nei tubi contorti della zona limite di Henle, si scorgono sezioni trasversali di globi ialini molto più piccoli di una cellula epiteliale, l'uno vicino all'altro; l'epitelio del tubo si è conservato ed è translucido. In alcuni rari canalicoli si vedono dei cilindri granulosi, in altri veri cilindri ialini. L'epitelio delle branche discendenti ed ascendenti delle anse di Henle, è gonfio e non sempre se ne può vedere distintamente il nucleo. I tubi retti sembrano più grossi del solito. In nessuno dei preparati si scorge una degenerazione grassa.

È naturale che in un preparato si possan vedere tutte le graduazioni di queste alterazioni.

II.

Coniglio del peso di 1700 gr. (dopo mangiato). L' orina delle 24 ore è di 110 cc., normale. Vitto 300 gr. Non ha diarrea. Temp. del mattino e della sera 39°1-39°. Si tiene 13 ore a digiuno.

*17 giugno.* — L'operazione dura 40 minuti. Nessun incidente. Temp. dopo l'operazione 37°9. Respirazione 90 al minuto. Non mangia.

*18 giugno.* — Temp. 38°5. Orina 40 cc., peso spec. 1040, alcalina, molto zucchero (precipitato rosso Trommel); nè albume, nè acetone, nè acido acetacetico.

*19 giugno.* — Feci solide. Prende cibo. Temper. 38° 2-38° 9. Orina 100 cc., acetone, glucosio diminuito. La ferita è netta. Vitto 160 gr. Non presenta fenomeni speciali.

*20 giugno.* — Temp. 37° 9. Orina 125 cc. alcalina, peso specifico 1030; nè zucchero, nè albume, acetone, deiezioni normali.

*21 giugno.* — Temp. 37° 8. Orina 80 cc., p. sp. 1035, acetone, traccia d'albume. Nel sedimento: qualche corpuscolo rosso e leuco-.i. Vitto 180 gr.

*22 giugno.* — Temper. 38° 2. Orina 20 cc. Acetone, albume. ·icco sedimento. Feci solide. Poco vitto.

*23 giugno.* — Temper. 38° 6. Orina 23 cc. Acetone, albume. Nulla di rimarchevole.

*24 giugno.* — Morì durante la notte; pesa 1350 gr.

La ferita cutanea senza il minimo segno di suppurazione, così pure la peritoneale. Peritoneo liscio pallido. La mucosa dello stomaco pallida senza lesioni, le anse intestinali libere, non aderenti, non iperemiche. Il contenuto del tenue è poltaceo; nel crasso scibale. I ganglii celiaci mancano, al loro posto tessuto connettivo giovane (esame microscopico).

Il fegato, la milza ed il pancreas non sono alterati. Le capsule surrenali del solito volume e colore. La sostanza corticale dei reni è iperemica. La capsula fibrosa si stacca facilmente. Dall'esame microscopico risulta: La rete capillare leggermente dilatata. I corpuscoli malpighiani sono forse più grossi del normale. La capsula del Bowman non è alterata. I tubi contorti della zona media più dilatati del normale, gli epitelî che li rivestono mostrano rigonfiamento torbido. Nelle sezioni trasverse questi elementi appaiono gonfi coi margini liberi a gobba, ed occupano completamente il lume del tubo. Nelle anse di Henle si vede qualche globo ialino. Anche qui l'epitelio sembra talvolta più gonfio del solito, ma in grado minimo. Nessun'altra alterazione.

III.

*15-16 giugno.* — Coniglio del peso di 2140 gr. (a digiuno). Temp. 38° 9-38° 6. Orina delle 24 ore: 80-95 cc. 14 ore prima dell'operazione a digiuno. Defecazione normale. Respirazione 90.

*17 giugno.* — Operato senza emorragia in 25 minuti.

*18 giugno.* — Temp. (sera) 38°1. Orina 15 cc., alcalina, peso specifico 1030. Zucchero, nè acetone, nè albume, nè bile. Defecazione normale. Respiraz. 85. Nel pomeriggio prende 70 gr. verdura.

*19 giugno.* — Temp. 38° 3. Orina 30 cc., peso sp. 1020. Zucchero, tracce soltanto di acetone. Vitto 120 gr. Ferita bella.

*20 giugno.* — Temp. (mattina) 37°9, sera 38° 5. Orina 40 cc., peso spec. 1020, non più zucchero, acetone, tracce albume. Vitto 150 gr.

*21 giugno.* — Temp. 38° 2. Orina 80 cc. Acetone, albumina. Nel sedimento corpuscoli rossi, leucociti in quantità mediocre. Feci solide, pesa 1700 gr. Vitto 230 gr.

*22 giugno.* — Temp. 38°. Orina 50 cc. Acetone, albume. Nel sedimento qualche cilindro ialino, corpuscoli rossi e leucociti, epitelî renali assai rari. La ferita si va cicatrizzando senza suppurazione.

*24 giugno.* — Temp. 37°8. Muore nelle ore pomeridiane, pesa 1580 gr.

La ferita peritoneale d'ottimo aspetto, senza traccia di suppurazione. Il peritoneo pallida liscio. Cuore e polmoni normali. La mucosa del tubo gastro-enterico pallida, senza alterazioni. Nella regione ileo-cecale masse semi liquide. Il contenuto del crasso è solido. Il fegato consistente piuttosto ricco di sangue, all'esame microscopico si presenta normale. Milza e capsule surrenali normali. Così pure il pancreas che è lungo 17 cent. circa e pesa gr. 0,6. I ganglii celiaci mancano. Il midollo spinale non mostra mutamenti microscopici (trattamento coll'acido cromico).

I reni con capsula fibrosa normale. La linea di demarcazione tra la sostanza corticale e la midollare iperemica:

Le maggiori alterazioni microscopiche risiedono nella corticale, e specialmente nei tubi contorti, e sono ad un dipresso quelle descritte nell'Esperienza I. I glomeruli sono quasi tutti schiacciati colla capsula ispessita e le anse dilatate. L'epitelio che riveste la lamina parietale della capsula del Bowman è gonfio, in alcuni glomeruli si vede la solita sostanza granulosa. Nel lume dei tubi si scorgono in sezioni traverse degli elementi rosso-pallidi splendenti, un numero di 2 o 3, l'uno vicino all'altro, di forma triangolare o poligonale, che superano il volume di un leucocito e del diametro di una cellula epiteliale. Le branche delle anse di Henle, tanto le ascendenti che le discendenti, hanno l'epitelio rigonfiato con nuclei poco distinti. Anche gli epitelî dei tubi collettori sono gonfi e più risplendenti. Il sistema vascolare capillare sembra dilatato.

## IV.

*20 settembre 1888.* — Coniglio del peso di 2045 gr. Orina delle 24 ore: 110 cc. normale. Vitto 300 gr. Temp. mattina 38°4, sera 39°.

*21 sett.* — A digiuno. Orina 70 cc. normale. Defecazione normale.

*22 sett.* — L'operazione si eseguisce in 25 minuti, senza emorragia, dopo quest'atto la temp. è di 38° 3. Nessun fenomeno speciale.

*23 sett.* — Temp. 38° 5. Orina 50 cc., peso sp. 1030, alcalina, molti fosfati, nè albume, nè acetone, nè zucchero. Nel pomeriggio ...de 30 gr. patate. Scariche un po' meno consistenti del solito. ...erita ha buon aspetto. Respirazione tranquilla.

*...4 sett.* — Temp. 38° 2 (sera). Orina 55 cc. Acetone, non al...e nè zucchero. Vitto 165 gr. Scariche come nel giorno prece...te.

*25 sett.* — Temp. 37° 9. Orina 80 cc., contiene acetone; nul-l'altro.

*26 sett.* — Temp. 38° 2. Orina 76 cc. Acetone, tracce d'albume. Nel sedimento corpuscoli rossi, qualche raro leucocito. La cicatrizzazione della ferita procede bene.

*27 sett.* — Temp. 38° 5. Orina 50 cc. Acetone in piccola quantità. Albume.

*28 sett.* — Temp. 38° 7. Orina 32 cc. Non si trova più acetone. Albume. Nel sedimento corpuscoli rossi, leucociti. Epiteli delle vie urinarie. Feci solide. Vitto 120 gr., pesa 1700 gr.

*29 sett.* — Temp. 38°. Orina 20 cc. Albumina in quantità maggiore. Stato comatoso. Non mangia. La ferita cicatrizzata.

*30 sett.* — Muore improvvisamente.

La sezione si eseguisce 2 ore dopo. Il peritoneo normale. I ganglii vennero completamente estirpati. Cervello, polmone, cuore, fegato, milza e capsule surrenali come nei casi antecedenti. Il pancreas pure normale. I reni presentano il seguente quadro microscopico: Il volume dei tubi contorti è aumentato. Prevale il rigonfiamento torbido dell'epitelio, del quale alcuni elementi hanno il margine libero rivolto verso il lume a frangie, ed i nuclei pallidi. In alcuni tubi contorti, molto dilatati, vi è una necrobiesi dell'epitelio, e vi si scorge una massa omogenea, granulosa e in altri si vedono globi ialini isolati. In altri ancora si vedono dei cilindri granulosi. I corpuscoli malpighiani non presentano gravi mutamenti. Alcune anse di Henle contengono nel loro lume degli elementi ialini, 2 o 3, di diametro maggiore del solito epitelio e di forma del tutto diversa da quest'ultimo, cioè poligonale o triangolare. L'epitelio delle branche è alterato, ma non scomparso. I vasi capillari dilatati, pieni di sangue. I tubi collettori dilatati. Nessuna alterazione (come in tutti i casi precedenti) del tessuto intercanalicolare.

## V.

*21 settembre.* — Coniglio del peso di 2100 gr. Orina 155 cc. Vitto 250 gr. Temp. 38° 9. Digiuna per 12 ore prima dell'operazione, che ha luogo il 22 settembre.

*23 sett.* — Orina delle 24 ore 100 cc. La prima porzione 20 cc., emessa la mattina del 23, dà la reazione dell'acetone in modo molto evidente, zucchero in piccola quantità, nè albume nè peptone, peso specifico 1025. Le scariche normali. La sera comincia a prender cibo. Temp. 38° 9 (mattino), 38° 5 (sera).

*24 sett.* — Temp. 38° 8. Orina 85 cc., acetone, nè zucchero, nè albume. Ferita netta.

*25 sett.* — Temper. 38° 5-38° 4. Orina 50 cc., alcalina, acetone; null'altro. L'animale non presenta fenomeni speciali; mangia come il solito; la respirazione è di 75 al minuto.

*26 sett.* — Orina 90 cc. Acetone. Nè zucchero, nè albume. Vitto 300 gr. Peso 1720 gr.

*27 sett.* — Temp. 38° 9. Orina 120 cc. Acetone. Feci solide.

*28, 29 e 30 sett.* — Le temperature costantemente normali. La quantità giornaliera dell'orina è la solita. L'acetone è costante, mancano albume e zucchero.

*1, 2 e 3 ottobre.* — L'orina è normale. Si segue l'esame giornaliero fino il 22 ottobre. Nel frattempo l'animale è arrivato al peso di 2215 grammi. Non ebbe poliuria nè altri fenomeni morbosi. Il 27 ottobre venne ucciso. Tutti gli organi compreso il rene sono normali. L'esame microscopico di quest'ultimo non ci offre alcuna alterazione. Il plesso celiaco venne completamente distrutto, al suo posto troviamo del tessuto connettivo, che al microscopio offre nulla di rimarchevole. Nel peritoneo nessun processo infiammatorio pregresso.

## VI.

*10 ottobre.* — Coniglio del peso di 1485 gr. In osservazione da 24 ore. Orina normale. La temperatura oscilla tra 38° e 38° 8 C. Digiuno per 14 ore prima dell'operazione.

*11 ott.* — Operato in 35 minuti con leggera emorragia.

*12 ott.* — Temp. 38° 6. Orina 56 cc., peso spec. 1025, alcalina. Nè albume, nè acetone, piccola quantità di zucchero. Non acido acetacetico, nè sostanze biliari. La ferita netta. Vitto 180 gr. Scariche semiliquide.

*13 ott.* — Temp. 38° 4. Orina 70 cc. Acetone; nè zucchero, nè altra delle sostanze ricercate. Scariche normali. Respirazione 90.

*14-15 ott.* — Temp. normali. Orina nella solita quantità, contiene acetone. La ferita cicatrizza normalmente, Vitto 150-210 gr.

*16 ott.* — Temp. 37° 9. Orina 80 cc. contiene per la prima volta, oltre acetone, traccia d'albume. Nel sedimento corpuscoli rossi in [pic]colo numero e leucociti oltre qualche raro epitelio renale. [Ma]ngia poco. Feci solide.

*17-18 ott.* — Temp. 38°-39° 1. Non mangia; orina scarsa 25-[.] cc. Molto acetone; albume in quantità minima, nel sedimento, [ol]tre i soliti elementi, qualche raro cilindro granuloso. Respira[zio]ne 60 al minuto.

*19 ott.* — Muore improvvisamente senza crampi alle 8 del mattino. Pesa 1100 gr.

La ferita peritoneale senza traccia di processo infiammatorio. Nella cavità addominale nessuna raccolta di liquido; le anse intestinali normali. I ganglii celiaci completamente estirpati, al loro posto tessuto connettivo di neo-formazione (esame microscopico). Nei polmoni, nel cuore, nel fegato, nella milza, nel pancreas, nelle capsule surrenali nessuna alterazione. Neppure i reni sembrano alterati all'esame macroscopico; solo la corticale apparisce un po' più iperemica della midollare. L'esame microscopico ci mostra la solita dilatazione di alcuni tubi contorti con intorbidamento dell'epitelio, i cui nuclei sono pallidi; talvolta è scomparso il limite tra i singoli elementi epiteliali. I glomeruli pure dilatati, i tubi retti non presentano evidenti alterazioni. Vasi capillari dilatati.

## VII.

Il coniglio pesa 2240 gr. Tenuto 24 ore in osservazione. Orina e defecazione normali. Temp. 39° 2 C.

*11 ottobre.* — Operazione senza emorragia. Dopo l'operazione si raccolgono 50 cc. di orina normale.

*12 ott.* — Temp. 38° 5. Vitto 80 gr. Orina, peso specifico 1020 gr. alcalina, senza zucchero nè albume; incerta la reazione dell'acetone. Feci solide.

*13 ott.* — Temp. 38°. Vitto 200 gr. Orina 110 cc. Acetone non albume, nè zucchero. Respirazione 80. La ferita non presenta suppurazione.

*14, 15, 16 e 17 ott.* — Le temperature del mattino e della sera sono normali. Vitto 180, fin 250 gr. La quantità d'orina delle 24 ore non è mai superiore ai 100 cc., nè inferiore ai 60, contiene acetone, ma non zucchero, nè albume.

*18 ott.* — Temp. 38° 6. Orina 80 cc., peso spec. 1025, alcalina, contiene acetone ed albume in quantità rilevante, ma è priva di zucchero e di acido acetacetico. Nel sedimento corpuscoli rossi, leucociti e qualche raro cilindro ialino portante epitelî renali.

Il coniglio mangia poco, pesa 1900 gr., ed ha alla sera la temperatura di 37° 9.

*19 ott.* — Muore. Nessuna rimarchevole alterazione degli organi che si esaminano come al solito, e vengono conservati. La ispezione della regione intorno la capsula surrenale sinistra ci as-

sicura della completa estirpazione dei ganglii. Nell'ultima porzione dell'intestino tenue masse fecali dense, nerastre.

Nel rene, la di cui capsula si stacca facilmente, si scorgono le seguenti lesioni: la zona più esterna della sostanza corticale ha un aspetto granulare, dipendente dalle alterazioni degli epitelî dei tubi contorti, che sono, come negli altri casi, assai dilatati. Singoli canalicoli sono alla lettera ripieni di una massa omogenea granulare colorata in giallo (picrocarminio), nella quale si scorgono dei globi ialini. Questa massa granulare si è probabilmente formata per necrobiosi degli epitelî, i cui nuclei sono scomparsi. I corpuscoli malpighiani sono in gran parte appiattiti, le anse dilatate, colla capsula del Bowman ispessita e coll'epitelio in evidente proliferazione. Nella sostanza granulosa racchiusa tra le due lamine della capsula, spiccano degli elementi della grandezza di un leucocito, resi splendenti dal carminio, che li tinge in rosso vivo. Nelle sezioni trasversali delle branche di Henle, dove l'epitelio è più basso del solito, e non sempre chiaramente visibile, si rinviene entro al lume una serie di elementi, che sembrano sezioni di cilindri ialini. L'epitelio dei tubi collettivi è ingrossato. I capillari dilatati.

## VIII.

Coniglio di 2320 gr. Nelle 24 ore 140 cc. di orina normale. Vitto 300 gr. Temp. 38° 7-39° 2 C. A digiuno per 14 ore prima dell'operazione, che si pratica il 22, alle 9 ant.

*23 ott.* — Temp. 39°. Orina 55 cc., peso spec. 1035, zucchero, acetone; nè albume, nè sostanze biliari, nè peptone. Feci solide. Vitto (nel pomeriggio) 50 gr. di verdura. Respiraz. 100 al minuto.

*24 ott.* — Temp. 38° 7. Orina 100 cc. Zucchero in piccola quantità, acetone. Vitto 160 gr. La ferita si cicatrizza bene.

*25 ott.* — Temp. 38° 9. Orina 90 cc. Acetone, non zucchero nè albume.

*26 ott.* — Temp. 38° 5. Orina 100 cc. Acetone; null'altro. Pesa 2040 gr.

*27 ott.* — Temp. 39°. Non si può raccogliere che una parte di orina: 15 cc.

*28 ott.* — Temper. 38° 6. Orina 120 cc. Acetone; nessun fenomeno speciale.

*29 ott.* — Temp. 38° 3. Orina 90 cc. Alcalina, contenente acetone e traccie d'albume; nel sedimento corpuscoli rossi e leucociti.

*30 ott.* — Orina 85 cc. L'istesso reperto del giorno antecedente.

*31 ott.* — Orina 70 cc., traccia d'albume; nè acetone nè peptone od altre sostanze.

*1° novembre* — Orina normale. Da questa data si esamina la orina ogni secondo giorno. Essa è costantemente normale, tanto riguardo alla quantità che ai componenti. L'animale prende da 250 a 340 gr. di vitto al giorno. Le feci sono d'aspetto normale. La ferita è completamente cicatrizzata. Il ventesimo giorno, mentre il coniglio ha raggiunto il peso primitivo viene ucciso, colla puntura del midollo spinale. Constatata la totale estirpazione del plesso celiaco, si esaminano come al solito tutti gli organi compresi i reni, che all'esame microscopico dei preparati trattati con i soliti metodi non presentano alcuna alterazione.

## IX.

*23 ottobre.* — Coniglio del peso di 2190 gr. Temp. 39°. Orina 95 cc. Per 16 ore prima dell'operazione a digiuno.

*24 ott.* — Operazione. Subito dopo emette una piccola quantità d'orina normale. Temp. (sera) 38° 3. Feci normali. Respiraz. 90.

*25 ott.* — Temp. 38° 7. Orina 35 cc. L'ultima porzione emessa contiene zucchero, nè albume, nè acetone. Vitto 60 gr.

*26 ott.* — Temp. 38° 5. Orina 30 cc., alcalina, peso spec. 1030. Vi si trova acetone, nè zucchero, nè albume. Vitto 150 gr. Nessun disturbo del tubo gastro-enterico. La ferita è netta.

*27, 28 e 29 ott.* — Le temp. serali oscillano tra 38° 3 e 38° 9 C. La quantità giornaliera dell'orina non è mai superiore a 50 cc. e contiene acetone. Il vitto è di 190 fino 300 gr. al giorno. Feci del solito aspetto. Nessun fenomeno speciale. Respirazione 80 al minuto.

*30-31 ott.* — Come nei giorni antecedenti, l'orina contiene traccie d'albume, e nel sedimento corpuscoli rossi e leucociti.

*1, 2 e 3 novembre.* — Le temp. sono normali, così pure la quantità dell'orina delle 24 ore. L'acetone e l'albume sono costanti. Nel sedimento molti corpuscoli rossi, leucociti, epitelî renali, cilindri ialini e granulosi in quantità discreta. Vitto come al solito. L'animale è abbastanza vivace.

*4, 5 e 6 nov.* — La temperatura è sotto il normale. La quantità giornaliera dell'orina è diminuita, l'acetone è costante; la quantità dell'albumina è aumentata. Nel sedimento si trovano molti elementi ialini, lunghi, pallidissimi, alcuni dei quali portano elementi epiteliali dei reni; altri elementi renali si trovano isolati. La ferita

cutanea è perfettamente chiusa, senza la minima traccia di suppurazione. Il coniglio pesa 1700 gr. e mangia avidamente.

*7, 8 e 9 nov.* — Nulla è variato.

*10, 11, 12 e 13 nov.* — Orina da 25-45 cc. Acetone; molta albumina (2 per $^0/_{00}$ Esbach). Il solito sedimento. L'animale mangia pochissimo, è molto dimagrato e pesa 1520 gr. Temp. 37° 9 (sera).

*14 nov.* — Muore improvvisamente senza crampi nè altri fenomeni nervosi.

Il plesso era stato completamente estirpato, il pancreas e tutti gli altri organi normali, eccetto il rene.

Ivi la sostanza corticale è come al solito molto iperemica, la capsula fibrosa non è aderente.

I corpuscoli malpighiani, senza dubbio, più grandi che in un rene normale, le anse dilatate, la capsula talvolta più grossa, con proliferazione degli epitelî che la rivestono (periglomerulite). Nella massa granulosa tra le due lamine della capsula Bowman si rinvengono dei corpuscoli rotondi, splendenti, colorati di rosso-pallido.

I tubi contorti, dilatati; gli epitelî in perfetta necrobiosi, ridotti in una massa granulosa omogenea, oppure presentano il quadro del rigonfiamento torbido, col margine libero sfaldato. I tubi contorti della zona limite non presentano gravi alterazioni. Tanto nelle anse di Henle quanto nei tubi collettori si scorgono dei cilindri ialini, l'epitelio delle branche di Henle è gonfio. In singole branche discendenti si vedono corpi triangolari o poligonali più piccoli di una cellula epiteliale, l'uno vicino all'altro, in guisa da formare una massa compatta e d'aspetto splendente, tinta in rosso dal picrocarminio. Nei tubi collettori talvolta l'epitelio è idropico. I vasi capillari pieni di sangue e molto dilatati; essi hanno numerosi elementi tinti di rosso molto splendenti, del diametro di un leucocito. In generale le principali alterazioni si trovano in questo caso nella zona che sta tra la sostanza corticale e la midollare.

## X.

*26 nov.* — Coniglio peso 1820 gr. Temp. 38° 9-38° 5. Orina 100 cc. normale, 14 ore prima dell'operazione (27 nov., 9 ant.), a digiuno. Dopo l'operazione leggeri crampi.

*28 nov.* — Temp. 38° 8. Orina 22 cc. Alcalina, torbida, molti urati e carbonati di calce, nè albume, nè acetone, traccie di zucchero. Vitto 80 gr. nel pomeriggio. Non havvi defecazione. Respirazione 100 al minuto.

*29 nov.* — Temp. 39°. Orina 40 cc., peso sp. 1040 (molto concentrata), contiene zucchero in quantità rilevante; la reazione dell'acetone incerta. Nè albume, nè bile, nè acido acetacetico. Feci solide.

*30 nov.* — Temp. (sera) 38°5. Orina 60 cc. (estratti col catetere), peso specif. 1020, non contiene zucchero. Acetone. Ferita nitida. Vitto 100 gr.

*1° dicembre.* — Temper. 37° 9. Il coniglio mangia poco. Orina 30 cc. Acetone in grande quantità, albume; nel sedimento corpuscoli rossi e leucociti, e cilindri. Respiraz. 60.

*2 dic.* — Le stesse condizioni.

*3 dic.* — Alle 7 ant. temp. 37° 2. Nel pomeriggio senza fenomeni speciali, l'animale muore.

La ferita cutanea completamente cicatrizzata, così pure quella del peritoneo; quest'ultimo è liscio splendente senza traccia di processi inflammatori. Nella cavità addominale tutto normale. Nessuna alterazione degli organi. Il plesso celiaco fu completamente estirpato. Nell' intestino crasso masse fecali solide. Le alterazioni dei reni sono quasi l'istesse dell'Esperienza segnata con VI.

XI.

*2 novembre 1888.* — Coniglio del peso di 2810 gr. Orina 80 cc. normale. Vitto 250 gr. La temp. al mattino 38° 7, alla sera 39° 1. Prima dell'operazione 16 ore a digiuno.

*4 nov.* — Estirpazione del plesso alle 9 ant. Nulla di rimarchevole. Temp. 37° 9.

*5 nov.* — Temp. 38° 4. Orina 60 cc., p. specif. 1030. Zucchero, nessun' altra delle sostanze cercate. Vitto 100 gr. Feci solide. Il processo di cicatrizzazione procede bene.

*6 nov.* — Temp. 38° 6. Orina 80 cc. Traccie di zucchero; null'altro. Vitto 200 gr.

*7 nov.* — Temp. 38° 9. Orina 65 cc. Acetone, nè zucchero, nè albume, nè acido acetacetico.

*8 nov.* — Temp. 38° 5. Orina 15 cc. Si trova acetone, le altre reazioni non furono fatte. Mangia pochissimo. Ferita bella; scariche alvine solide.

*9 nov.* — Temp. 38° 9. Orina 30 cc. Alcalina; acetone soltanto. Peso del corpo 2400 gr.

*10 nov.* — Temper. 38° 7. Orina 40 cc., p. specif. 1035. Molto acetone, albume. Nel sedimento: pochi corpuscoli rossi e leucociti. Scariche semiliquide.

*11 nov.* — Temp. 38° 9. Non ha orinato. Respiraz. lenta. Pupille dilatate. Mangia pochissimo.

*12 nov.* — Temp. 39°. Orina 47 cc. Acetone, albume. La ferita cicatrizzata. Vitto 70 gr.

*13 nov.* — Temper. 38°. Pochi cc. d'orina, insufficienti ad un esame completo. Acetone.

*14 nov.* — Temp. 38° 5. Orina 30 cc., p. specif. 1035. Albume ed acetone in grande quantità.

*15-16 nov.* — Stato invariato, la quantità dell'orina è come quella del giorno antecedente.

*17 nov.* — Temp. 38° 2. — Orina 50 cc. Filtrata non ha il solito color giallo, ma è rosso-nerastra, nello spettroscopio a visione diretta, dà le linee dell'ossiemoglobina. Albume in grande quantità, così pure l'acetone. Nel sedimento molti corpuscoli rossi, leucociti, epiteli renali, cilindri ialini pallidi, alcuni con cellule epiteliali, qualche cilindro granuloso. Il coniglio mangia poco e pesa 2300 gr. in 13 giorni è diminuito di 510 gr.

*18, 19, 20 novembre.* — Le temp. normali, la quantità dell'orina è presso a poco la stessa dei giorni antecedenti, così pure l'albume e l'acetone ed il sedimento.

*21-22 novembre.* — Temp. normali. Orina da 50 a 80 cc. Peso specif. 1025 a 1030. Albume ed acetone. Molti cilindri ialini nel sedimento.

*23 novembre.* — Temp. 38° 8. Orina 70 cc. Albume (1 °/₀₀ Esbach) Acetone. Vitto 180 gr. Feci come sempre solide.

*24-25 novembre.* — Temp. normali. L'orina contiene albume in quantità minore; la reazione dell'acetone poco evidente. Nel sedimento rari cilindri ialini, e pochi elementi renali.

*26 novembre.* Temp. 38° 7. Orina 100 cc. Albume nè acetone, nè zucchero. Peso del corpo 2100 gr.

*27 novembre.* — Temp. 38° 5. Orina 80 cc. Traccie d'albume; qualche raro cilindro ialino, corpuscoli rossi e leucociti. Mangia molto.

*28-29-30 novembre.* — Le temp. normali. La quantità dell'orina è di 80-100 cc. non si trova che minime tracce d'albume. Da parte del tubo intestinale nessun disturbo. L'animale è abbastanza vivace.

*31 novembre.* — Orina 125 cc. Normale.

*dicembre.* L'orina è normale, viene esaminata ogni secondo no; il giorno 10 dicembre il coniglio pesa 2515 gr. Vitto 250 20 gr. al dì.

*0 gennaio 1889.* — Pesa 2760 gr. ed è perfettamente sano.

*5 gennaio.* — Viene ucciso. Peso 2800 gr.

Si fa una minutissima sezione; si cercano i ganglii celiaci e non se ne trova alcun residuo. Si esaminano i reni ehe non presentano alcuna alterazione.

---

## ESPERIENZE SUI CANI

Faccio subito seguire all'esposizione di queste ricerche sperimentali quelle — in numero minore — eseguite sui cani, nei quali gli effetti dell'estirpazione del plesso celiaco non diversificano gran fatto da quelli verificati sui conigli. Anche pei cani usai, sia prima che dopo l'operazione, l'identico metodo d'osservazione, che tenni per i conigli.

Le condizioni anatomiche e topografiche del plesso celiaco nel cane sono esattamente descritte nel lavoro dell'Adrian (l. c.) e mi astengo perciò dal ripeterle. — Il metodo operativo che ho preferito è quello che implica l'apertura del peritoneo, per quanto E. Cyon, preoccupato dal timore di una peritonite, consigli quello estraperitoneale, ma nel cane come nel coniglio riesce difficile, se non impossibile, la totale estirpazione del plesso, quando non si apra il peritoneo. Durante l'operazione mi servii dell'idrato di cloralio su tutti i sette cani, per la maggior parte robusti. Non trascurai la più scrupolosa antisepis. Tuttavia 3 degli animali subirono un processo flogistico peritoneale. Di questi e di altri due che morirono nelle prime 48 ore per shok non posso naturalmente tener conto.

### Esperienza *D*.

Cane giovane del peso di 4500 gr. Orina delle 24 ore 300 cc. normale. Temp. 38°2-38°4. Durante le 16 ore che precedono l'operazione assoluto digiuno.

*20 giugno*. — Operato in 40 minuti. Narcosi completa. La temp. 4 ore dopo è di 38° C.

2° *giorno*. Temp. 38°. Orina delle 24 ore 150 cc.; reazione acida p. spec. 1030 contenente zucchero in grande quantità; priva di

acetone e di albume. Si somministrano 180 cc. di latte. Le feci solide. La ferita netta. Nessun fenomeno speciale.

3° *g.* — Temp. 38°5. Orina 120 cc. acida-zucchero-acetone-traccia d'albume. Vitto: 60 cc. di brodo, 100 cc. di latte.

4° *g.* — Temp. 38°7. Orina 200 cc. Peso spec. 1022. Acetone, traccia d'albume, punto zucchero. Nel sedimento corpuscoli rossi e leucociti. Feci solide.

5° *g.* — Temp. 38°3. Orina 180 cc. Contiene acetone ed albumina. Nel solito sedimento non si rinvengono cilindri. Vitto: 50 cc. di brodo, 30 gr. di carne pesta, 100 cc. di latte. La ferita è bella, senza traccia di suppurazione. Nessun fenomeno da parte del sistema nervoso, nè del tubo gastro enterico.

6° *g.* — Temp. normale. Peso 4000 gr. Dà segno di sonnolenza, apatia continuata. Prende vitto se a ciò è eccitato. Orina 140 cc. Acetone, albumina.

7° *g.* — Statu quo.

8° *g.* — Non mangia. Respirazione lenta, fenomeno respiratorio di Cheynes-Stokes. L'orina contiene albume in quantità. Nel sedimento si vedono alcuni cilindri granulosi con epitelî renali. Feci solide.

9° *g.* — Muore improvvisamente. Pesa 3950 gr. Alla sezione il peritoneo si presenta liscio, splendente, senza traccie di processi infiammatori. Le anse intestinali libere nella cavità. Vengono osservati attentamente tutti gli organi ed eccetto una iperemia dei polmoni e del fegato, null'altro si scorge. I ganglii celiaci mancano. Anche qui i reni sono alquanto alterati. La capsula si stacca senza difficoltà, la sostanza corticale è più ricca di sangue che la midollare. — L'esame microscopico ci dà le seguenti alterazioni: Nella corticale i tubi contorti dilatati, il loro epitelio presenta il quadro più volte descritto innanzi, del rigonfiamento torbido; in alcuni canalicoli si scorge una distruzione della parte anteriore dell'epitelio, ossia di quella che pesca liberamente nel lume. I nuclei sono in gran parte ben conservati, se anche più pallidi. In singoli tubi si vedono cilindri granulosi. I corpuscoli malpighiani sono forse un po' dilatati. L'epitelio dei tubi retti gonfio, nessun'altra alterazione.

## Esperienza *F.*

Cane del peso di 10 Kg. Orina normale. Prima dell'operazione ? ore di digiuno.

*19 settembre.* — 1° *giorno.* — Operato in narcosi. Durante l'atto peratlvo si estraggono col catetere 50 cc. di orina normale. Temperatura 38°3.

2° *g.* — Temp. 38°1. Orina 250 cc. acida. Peso specif. 1025. Traccie di zucchero, nè acetone, nè altro. Vitto 300 cc. di latte.

3° *g.* — Temp. 28°3. Orina 350, non contiene zucchero; acetone. Feci solide. Vitto: brodo, latte. Ferita bella, nessun fenomeno.

4° *g.* — Temp. normale. Orina 380 cc. acida. Peso specif. 1020. Acetone, nè albumina, nè altro. Brodo, carne.

5° *g.* Temp. — 38°6. Orina 400 cc. Acetone, nè albumina, nè zucchero. Feci solide. L'animale è vivace.

6° *g.* — Temp. 38°4. Orina 370 cc. Acetone; non albumina. La ferita normale. Dieta semi-liquida.

7° *g.* — Temp. 38°7. Orina 450 cc. Acetone. Pesa 8 Kg. e $^1/_2$. Nessun disturbo intestinale.

8° *g.* — Temp. 38°2. Orina 400 cc. Acetone, traccie d'albume. Mangia discretamente.

9° *g.* — La temp. normale. Nell'orina acetone-albumina; nel sedimento corpuscoli rossi, leucociti, epitelî renali.

10 *g.* — Temp. 37°8. Molto albume nell'orina, nel sedimento, oltre ai soliti elementi, alcuni elementi renali.

11° *g.* — Continua l'istesso stato. Mangia poco.

12° *g.* — Temp. normale. L'orina 300 cc. acida contiene acetone, albume. Stato apatico.

13 *g.* — Temp. 38° C. L'animale non mangia. Nell'orina il solito reperto. Apatia.

14° *g.* — Muore al mattino. Pesa 7 Kg.

Anche in seguito a questa esperienza, l'autopsia non rilevò alcuna lesione importante ad eccezione dei reni, che presentarono un quadro più spiccato dell'antecedente descritto. Il processo necrobiotico degli elementi epiteliali dei canalicoli contorti è molto esteso ed accentuato; abbondante la formazione di cilindri granulosi e di ialini.

---

Per evitare qualsiasi obbiezione in questo proposito, ricordo che a scopo di puro controllo, eseguii su 3 conigli ed un cane l'atto operativo completo che usavo nelle mie esperienze, salvo l'estirpazione del plesso celiaco. Uno di questi animali (coniglio) soccombette in seguito ad una peritonite nella quarta giornata, gli altri vivono ancor oggi, senza aver mai presentato alcuno dei fenomeni caratteristici osservati negli animali, ai quali è stato distrutto il plesso celiaco.

---

## METODI DI RICERCA DELLE ORINE.

Prima di passare all'esame critico dei reperti qui esposti diffusamente, mi permetto di indicare, in breve, i metodi di reazione da me costantemente usati nell'esame delle orine prima e dopo l'estirpazione del plesso.

Per lo zucchero mi servii della reazione del Trommer e di quella del Böttger. Se la quantità del glucosio era relativamente piccola — e quindi meno facile a stabilirla — ricorsi al metodo della Fenilidrazina raccomandato da Jaksch (*Zeitschrift für Klin. Med.*, 11, 1886) che avverte anche minime quantità di zucchero. Talvolta adoperai la reazione del Penzold (*Berliner Klin. Woch.*, 1883). Nei rari casi dove volli stabilire la percentuale del glucosio, cosa per me di poco interesse, ricorsi all'apparato dell'Ultzmann, costruito da Reichert.

La siero-albumina venne scoperta colle solite reazioni, principalmente nei casi dubbî, col ferro-cianuro-potassico.

Il peptone venne cercato alcune volte, ed in tal caso colla reazione del Hofmeister; si ebbe sempre risultato negativo.

Per l'indagine dell'açetone, venne costantemente praticata la reazione del Légal, colla modificazione del Le Nobel: reazione questa che secondo Jaksch ed altri fra coloro che l'applicarono, è sensibile e sufficiente per stabilire l'acetonuria, cioè la comparsa di quantità rilevante d'acetone nell'orina, ma non basterebbe a scoprire quantità minime di questa sostanza.

Non mi fu possibile ricorrere alla reazione del Lieben (colla distillazione), per la quale havvi bisogno di una quantità rilevante d'orina. In generale mi attenni sempre alle indicazioni raccomandate nel suo lavoro da Jaksch (*Ueber Acetonurie und Diaceturie.* Berlin, 1885) ed a quelle del Vitali (*Rivista di chimica-medica-farmaceutica.* Volume I).

Quantunque nei miei primi esperimenti avessi cercato l'acido diacetico, più tardi non me ne occupai più, avendo osser-

vato, fatto già prima stabilito dal Mya, che le orine di alcuni erbivori spesso simulano la reazione del Gerhardt, e ciò perchè contengono già nello stato normale delle sostanze, che dànno una reazione consimile.

---

Dai reperti di questi tredici esperimenti (11 conigli e 2 cani), riferiti or ora nei particolari più importanti, si scorge che, due dei conigli ebbero a soccombere spontaneamente nel sesto giorno, uno dopo sette giorni, tre nell'ottavo, uno nell'undicesimo, ed uno infine nella ventesima prima giornata; in tutti questi animali è escluso qualsiasi processo di complicazione quale causa di morte; e venne sempre accertata la completa esportazione del plesso celiaco.

I tre conigli che presentarono per un dato periodo di tempo gli stessi fenomeni degli altri, ristabiliti perfettamente e riacquistato dopo alcune settimane il peso primitivo, vennero sagrificati per constatare l'esportazione del plesso, e gli eventuali guasti degli organi.

Dei cani uno morì nel nono, l'altro nel quattordicesimo giorno dopo l'estirpazione.

---

I fenomeni caratteristici principali, che emergono da questi esperimenti sono: 1° La glucosuria temporanea; 2° l'acetonuria e l'albuminuria; 3° il progressivo e rapido dimagramento. La temperatura si mantenne normale o sottonormale; da parte del tubo gastro-enterico fu notato nessun disturbo.

È importante e vi insisto appunto per metterlo in evidenza il fatto che l'estirpazione dei ganglii celiaci, restò senza effetto sul tubo intestinale. In nessuna delle esperienze più tipiche si ebbe mai la diarrea semplice, nè le deiezioni alvine saguinolenti (Budge, Schmidt, ecc.); e se questi fenomeni si presentarono furono unicamente in quelli animali, che soccombettero a processi flogistici del peritoneo e della sierosa intestinale. Del pari il prolungato raffreddamento degli in-

testini durante l'atto operatorio produce in seguito disturbi analoghi.

In armonia coll'integrità funzionale del tubo gastro-enterico, anche l'accurata ispezione macroscopica delle rispettive mucose diede risultati perfettamente negativi.

I fenomeni più gravi si riscontrano nell'orina, quale espressione di un ricambio materiale profondamente alterato.

La quantità d'orina delle 24 ore — tenendo conto della quantità del vitto quotidiano — è differente nei vari periodi. Da prima normale o poco meno, diminuisce più tardi col presentarsi e persistere dell'albuminuria. Su questo fatto ritornerò più tardi. Intanto si aggiunga che nei conigli la reazione dell'orina è costantemente alcalina. Il peso specifico varia, come è naturale, a seconda delle sostanze componenti l'orina.

Fra le sostanze abnormi che contengono queste orine, prendo dapprima in considerazione lo zucchero, perchè è il primo ad apparire subito dopo l'estirpazione del plesso, ed in pari tempo esso è eziandio il primo a scomparire ed in oltre la sua presenza non è costante. In 13 esperienze qui riprodotte lo vediamo mancare affatto 2 volte (IV, VII), nelle altre si trova fin dalle prime 24 ore e scompare al più tardi nel terzo giorno. La quantità dello zucchero — valutata nei singoli casi approssimativamente (poco importava nel caso concreto di fissarne la percentuale) — varia nei singoli animali. Così nella II esperienza in capo alle prime 24 ore si presenta in una quantità abbastanza rilevante (1 °/₀), per scomparire poi del tutto il giorno seguente.

La glucosuria temporanea che venne osservata, come è noto, in seguito a lesione di differenti centri nervosi o nervi — dei quali non è qui d'uopo tenerne parola — ha luogo adunque anche in seguito alla esportazione del plesso celiaco. Questo fenomeno si può attribuire con grande probabilità a squilibri vaso-motori nel fegato, poichè è dal plesso celiaco che alcune fibre nervose, sottili si portano a questo organo ghiandolare. L'incostanza di questo fenomeno spiega perchè Remy e Rhowe (26) eseguendo l'estirpazione del pancreas recisero a

due conigli il plesso celiaco senza poter scoprire la presenza dello zucchero nell'orina.

Come si è detto già prima, Munck e Klebs vollero scorgere, nelle alterazioni morbose del plesso, la causa del diabete e della contemporanea atrofia del pancreas. Ora nei miei operati, forse in grazia alle precauzioni di cui mi circondai durante il grave atto operatorio, per non produrre lesioni nel fegato e nel pancreas, non ebbi mai ad osservare alterazioni macroscopiche o microscopiche di quest'ultimo organo, nemmeno negli animali sopravvissuti più a lungo. Sicchè mi sembra di poter conchiudere, che l'esportazione del plesso celiaco produce non già il diabete mellito, ma una semplice ed incostante glucosuria transitoria scompagnata da qualsiasi lesione anatomica del pancreas.

Il fenomeno più caratteristico, fra quelli osservati nei miei esperimenti, è per la sua gravità, costanza e persistenza, l'*acetonuria.*

Di solito trovai acetone in grande quantità nel secondo giorno dopo l'estirpazione del plesso. Talvolta anche nel primo giorno (V, VIII). Al più tardi lo rinvenni nella terza giornata (V, D, F). Questa sostanza nei miei esami quotidiani delle orine si ripresenta in quasi tutti i casi fino alla morte spontanea dell'animale, in altri scomparisce pochi dì prima. Negli stessi conigli, che sopravvissero all'estirpazione, l'acetonuria non mancò, ed ebbe anzi una lunga durata: nella esperienza Vª per 8, nell'VIIIª per 9, nell'undecima per 22 giorni. Cessato questo fenomeno, gli animali si ristabilirono a poco a poco completamente. In tutti gli operati senza alcuna eccezione all'apparire dell'acetonuria, va congiunto una diminuzione sensibile della quantità giornaliera delle orine e un progressivo e rapido dimagramento, quantunque non ricusassero il vitto. Le temperature si mantennero sotto la norma, talvolta normali, la frequenza della respirazione diminuì di qualche poco, specialmente quando l'acetonuria s'era manifestata da parecchi giorni.

All'acetonuria dopo un variabile periodo di tempo segue

*l'albuminuria*, dapprima in grado leggero, poi crescendo d'intensità a segno tale, da dare all'orina il carattere, che vi si riscontra nella vera nefrite.

Questo carattere persiste fino alla morte dell'animale, mentre gradatamente diminuisce la quantità quotidiana d'orina. Quanto più presto e con maggior intensità si presenta l'albuminuria, tanto più fatale è la sorte dell'animale. Nei conigli che non soccombettero all'estirpazione del plesso, cessata l'acetonuria scomparve l'albuminuria in breve intervallo.

Dalle mie esperienze risulta chiaramente esservi una differenza individuale nella comparsa dell'albuminuria. Ed anzi in un caso, nel V°, che sopravvisse all'operazione, essa mancò completamente, fatto di cui terrò parola più tardi, quando sottoporrò all'esame critico questi due importanti fenomeni: l'acetonuria e la consecutiva albuminuria, che, secondo me, sono causa delle uniche alterazioni anatomiche da me riscontrate negli animali, cioè le renali.

Prima però m'incombe l'obligo di dare un brevissimo cenno delle osservazioni altrui sull'acetonuria.

---

È noto che Petters e Kaulich (27) per i primi scoprirono l'acetone nell'orine diabetiche, più tardi Cantani (28), Gerhardt (29), Lieben (30), Kussmaul (31), Markownikoff (32), si occuparono a lungo dell'acetonemia ed acetonuria. Jaksch (l. c.) che da anni si trattiene su questo argomento, vuole che l'acetone si trovi in minima quantità anche in condizioni fisiologiche. In differenti condizioni patologiche l'eliminazione dell'acetone coll'orina è considerevole, ed in tal caso anche il sangue è più ricco d'acetone. Da un quadro datoci dal Jaksch sulle affezioni in cui si rinviene l'acetonuria bisogna distinguere: *a*) l'acetonuria febbrile, *b*) la diabetica, *c*) quella che riscontrasi nei carcinomi, che non condussero all'inanizione, *d*) l'acetonuria d'inanizione, *e*) quella delle psicosi accompagnate da eccitamento, ed infine *f*) l'acetonuria quale espressione di un'autointossicazione che si pre-

senta con gravi disturbi nervosi e di nutrizione, in cui null'altro si scopre di oggettivo fuorchè l'acetone nell'orine.

Negli ultimi tempi Baginsky (33), trovò l'acetone nelle orine dei bambini in preda a varie malattie, specialmente in quelle di natura nervosa, e Rivano (34) lo rinvenne in alcune affezioni mentali.

Vediamo in quale di queste forme potrebbe stare la costante acetonuria trovata nei miei operati.

Non già nella febbrile, perchè non vi è dubbio che in nessuno dei casi da me esposti si abbia avuto febbre; anzi data la temperatura normalmente elevata dei conigli, quelle da me osservate sono sotto il normale, e corrispondono perfettamente a quelle, piuttosto basse, che osservai, come si vedrà, in conigli avvelenati coll'acetone introdotto per bocca o somministrato per inalazione.

Nel diabete mellito, dopo la scoperta di Petters e Kaulich, si trovò sovente l'acetone nell'orine, ed anzi si attribuisce alla presenza di questa sostanza tossica ed alcune volte all'acido acetacetico il grave complesso di sintomi che Kussmaul chiamò col nome di coma diabetico e Frerichs (35) con quello di intossicazione diabetica.

Ora nei miei conigli e cani verificai, come si è detto, una semplice glucosuria transitoria, ma non diabete. Tale glucosuria era incapace di produrre gravi alterazioni nell'organismo. Inoltre è significante la sintomologia di alcuni fra i miei operati, che offersero acetonuria senza glucosuria.

Esclusa l'acetonuria diabetica, resterebbe quella prodotta dall'inanizione. Ma questa si esclude da sè considerando che l'acetonuria si presentò sempre nei primi giorni dopo l'esportazione, mentre gli animali prendevano vitto sufficiente se anche talvolta in quantità minore del solito.

A me sembra adunque di poter ammettere essere l'acetonuria, nei miei operati, un effetto diretto dell'estirpazione del plesso celiaco e potrebbe andare annoverata nella forma designata dal Jaksch col nome di intossicazione acetonica.

*Se è questa la prima volta, per quanto mi consta, che si*

*ottiene negli animali l'acetonuria sperimentale*, sono invece numerose le esperienze fatte non solo su quest'ultimi, ma ben anco sull'uomo, collo scopo di studiare l'azione dell'acetone sull'organismo.

Kruska (36), Kussmaul (l. c.), Buhl, Tappeiner (37), Frerichs (l. c.), Albertoni (38), de Gennes (39), Jaksch (l. c.), Vitali (40), Drechsfeld (41), Albertoni e Pisenti (42), Baginsky (l. c.) e tutti quelli che s'occuparono dell'argomento, per quanto discordino fra loro nella descrizione dei sintomi osservati (forse in causa del differente metodo di somministrazione, della diversa dose e della variabile durata dello sperimento) ammettono unanimemente l'azione tossica dell'acetone. L'acetone viene eliminato per la via dei reni (Albertoni (l. c.), Vitali (l. c.), ed una parte per i polmoni (Albertoni (l. c.), Le Nobel (43).

Come negli ammalati affetti da acetonuria si ha spesso l'albuminuria (Jaksch (l. c.), Mya (44), Drechsfeld (l. c.), Maguire (45), ed altri ancora) così all'Albertoni riuscì pel primo di ottenere negli animali l'albuminuria come effetto d'avvelenamento con acetone a differenti dosi. Questo fatto venne confermato da Jaksch e da Drechsfeld.

I reni degli animali avvelenati dall'acetone e affetti dalla consecutiva nefrite presentano secondo Albertoni e Pisenti alterazioni anatomiche, che per essere limitate alla sostanza corticale, avrebbero grande rassomiglianza con quelle rinvenute nei reni di persone morte per coma diabetico (coma acetonico del Jaksch) e descritte dapprima dall'Armanni (l. c.), poi più particolareggiatamente dall'Ebstein (46), dal Ferraro (47) e infine dal Drechsfeld (l. c.).

Noto inoltre che Bagiusky (l. c.) avendo somministrato dell'acetone ad un solo cane non riscontrò alcuna alterazione nei reni.

Dall'esposto fin ora risulta che l'acetonuria è molto spesso compagnata dall'albuminuria, e che l'acetone eliminato per via dei reni porta caratteristiche alterazioni di quest'ultimi. Nei miei animali adunque, eccetto in uno (coniglio V), si

scoprì costantemente l'albuminuria 3, 4, 6, 7 giorni dopo lo sviluppo dell'acetonuria.

Col comparire della siero-albumina nell'orina si scorge in quest'ultima un sedimento composto dapprima soltanto da corpuscoli rossi e leucociti, poi da elementi renali ed infine da cilindri granulosi o ialini con elementi epiteliali o senza.

Lo stesso reperto trovai nelle orine dei conigli avvelenati coll'acetone.

Infatti collo scopo di studiare le alterazioni delle orine, quelle dei reni ed i fenomeni generali dell'intossicazione per acetone e poterle confrontare con quelle ottenute da me in seguito all'estirpazione del plesso celiaco, istituì assieme al Dottor A. Seymandi delle ricerche in questo senso, che faccio seguire più sotto in breve sunto.

In questi conigli (*) ai quali vennero somministrate diffe-

---

(*) Tutti gli animali destinati alle Esperienze vennero prima tenuti in osservazione ed esaminate le orine.

I Esperienza.

Coniglio del peso di 1610 gr. Si somministra per bocca giornalmente ed a più riprese 4 grammi d'acetone diluito nell'acqua. L'acetone è come sempre chimicamente puro (ebol. 57° C.).

2° *giorno*. — 125 cc. d'orina alcalina-acetone-albumina. Nel sedimento cilindri ialini, corpuscoli rossi e leucociti.

3° *g*. — 35 cc. d'orina-acetone-albumina. Il sedimento ut supra.

4° *g*. — 30 cc. d'orina.

5° *g*. — Orina 50 cc. Acetone-albume. Il solito sedimento.

6° *g*. — Muore improvvisamente. *Peso 1200 gr*. — *Osservazioni:* La temperatura si mantiene sempre normale, spesso inferiore al normale. Le feci solide. Mangiò come al solito 200-150 gr. al giorno. Salivazione. Mai zucchero nelle orine. Nessun fenomeno speciale del sistema nervoso.

II Esperienza.

Peso 1330 gr. Si somministra all'istesso modo della I Esperienza 5 gr. d'acetone al giorno.

2° *giorno*. — 130 cc. di orina alcalina, albumina, acetone. Nel sedimento corpuscoli rossi, qualche raro leucocito.

3° *g*. — Orina 30 cc. Solite sostanze, mai zucchero. Sedimento: elementi renali, corpuscoli rossi, leucociti.

4° *g*. — Muore senza speciali fenomeni premortali. *Pesa 1100 gr*. — *Osservazioni:* la temperatura sempre normale, appetito, le deiezioni alvine inalterate.

renti e forti dosi d'acetone per bocca o per inalazione, troviamo costantemente l'acetone nell'orina, diminuzione della

---

III Esperienza.

Peso 2020. Come nei casi antecedenti, si somministrano 6 grammi d'acetone in 20 gr. d'acqua, in più riprese.

2° *giorno.* — 115 cc. d'orina alcalina, acetone, nè albumina, nè zucchero.

3° *g.* — Orina 42 cc. alcalina, soltanto acetone.

4° *g.* — Orina 120 cc. Traccie d'albume-acetone.

6° *g.* — Orina 95 cc.

7° *g.* — Orina 80 cc. Acetone, siero-albumina. Nel sedimento: corpuscoli rossi, leucociti, epitelî renali, cilindri ialini e granulosi in numero limitato.

*Dal* 8° *al* 13° *g.* — La quantità dell'orina diminuisce giornalmente, mentre il coniglio prende il solito cibo (250-180 gr. al giorno. Nel sedimento si trova costantemente cilindri ialini con o senza epitelî renali, e qualche cilindro granuloso.

13° *g.* — Muore. *Peso 1560* gr. — *Osservazioni:* Temperatura sotto il normale. Respirazione lenta. Nessun disturbo del tubo gastro-enterico. Soltanto negli ultimi due giorni mangia meno del solito. Nessun fenomeno premortale.

IV Esperienza.

Peso 2240. 7 grammi d'acetone al giorno in parti eguali d'acqua, in 3 riprese.

2° *giorno.* — Orina 110 cc. alcalina, acetone, nè zucchero, nè albume.

3° *g.* — Orina 117 cc. Acetone.

4° *g.* — Orina 30 cc. Albumina, acetone. Nel sedimento corpuscoli rossi e leucociti. Muore alla sera all'improvviso mentre mangia. *Peso 2060 gr. Osservazioni:* Respirazione lenta 50-60 al minuto. La temperatura come nei casi antecedenti. Salivazione.

V Esperienza.

Peso 1700 gr. Per inalazione 16 gr. d'acetone al giorno.

2° *giorno.* — Orina 95 cc. alcalina-albumina. Nel sedimento: corpuscoli e leucociti ed alcuni epitelî renali.

Nei giorni successivi la quantità dell'orina delle 24 ore diminuisce.

7° *g.* — Si rinviene per la prima volta alcuni cilindri ialini.

9° *g.* — Vista la quantità rilevante di elementi morfologici nell'orina, viene sacrificato per poter conservare i reni. *Pesa 1390 gr.*

*Osservazioni:* Mangiò come il solito fino all'ultimo giorno. Tutti i fenomeni dei casi antecedenti, eccetto la salivazione.

VI Esperienza.

Peso 2305 gr. Per inalazione 20 gr. d'acetone al giorno in più volte. lcune ore dopo la prima inalazione, che durò un'ora, l'orina contiene alıme in piccola quantità.

2° *giorno.* — Orina 24 cc. acetone, albumina. Nel sedimento: corpuscoli rossi, leucociti, cilindri ialini con molti epitelî renali.

Muore all'improvviso il 5° giorno. In tutto questo periodo di tempo

quantità quotidiana d'orina ed infine albuminuria. Quest'ultima si presenta in diversi periodi di tempo, persino 10 giorni dopo che vennero somministrati per inalazione 20 gr. d'acetone al giorno.

Il fatto di questa diversità di reazione più o meno lenta o negativa del tutto, che presenta il rene di alcuni animali per l'acetone, come lo prova il coniglio V, che non ebbe mai albuminuria, è in armonia con una osservazione del Mya. Secondo questo autore, che ha bensì confermato il nesso tra la acetonuria e l'albuminuria, ma in due diabetici aggravati dalla prima non rinvenne la seconda, si spiega l'apparente contraddizione ammettendo che all'irritazione indotta da un identico agente chimico rispondano con diversa reazione gli organi d'individui diversi.

---

La sezione dei conigli da noi avvelenati coll'acetone venne, come di solito, eseguita un'ora all'incirca dopo la morte. Fuorchè nei reni, in nessun altro organo apparve speciale mutamento. La sostanza corticale dei reni è di colore rosso nerastro. La capsula facilmente staccabile. I preparati microscopici trattati coi metodi usati anche nei casi antecedenti, ci mostrarono delle alterazioni di differente grado in tutti gli animali, e precisamente in grado maggiore dove l'albuminuria durò più a lungo come nelle Esperienze I e III, o dove fu molto abbondante, come nell'Esperienza VI, in grado minore invece negli altri casi indipendentemente dalla durata dello sperimento.

---

l'orina conteneva albume ed il sedimento anzi descritto. La quantità era sempre inferiore al normale. *Peso 1750 gr.*

*Osservazioni:* I fenomeni delle antecedenti esperienze.

VII Esperienza.

Peso 2480 gr. 10 gr. d'acetone al giorno per inalazione.

1° *giorno.* — Orina 70 cc. Nè albumina, nè zucchero, soltanto acetone.

Appena al 10° giorno dalla prima inalazione si trova nell'orina traccie di albumina. — Nel 15° giorno si scopre nel sedimento alcuni corpuscoli rossi, leucociti ed epitelî renali. — Nel 20° giorno l'animale ha diminuito di peso, ha orina scarsa e molto albume. Si sospendono le inalazioni. L'animale si rimette completamente dopo alcuni giorni.

Dovunque i guasti per quanto leggieri non si limitano alla zona più superficiale della sostanza corticale, ma raggiungono la zona più vicina alla sostanza midollare. I vasi capillari sono sempre dilatati, il tessuto intercanalicolare per nulla mutato. Il processo più grave si svolge nei tubi contorti, che di solito, qualunque sia la regione della sostanza corticale a cui appartengono, sono più ampî del normale. Ciò dipende dalle alterazioni dell'epitelio che li riveste. Esso si presenta talvolta, specialmente nei canalicoli contorti della zona superficiale, gonfio e granulare; i suoi nuclei sono ancor conservati, ma si colorano con difficoltà; il margine libero delle singole cellule epiteliali è sfaldato; spesso il limite tra cellula e cellula è scomparso; alcuni nuclei sono così poco visibili, che il canalicolo sembra formato da una massa granulare, che ricorda appena per l'aspetto e per la disposizione, l'epitelio normale preesistente. Se la necrosi epiteliale ha avanzato di stadio, il canalicolo contorto è del tutto privo di epitelio, e ripieno di un ammasso finamente granulare che si colora col picrocarminio in giallo. Qui sono rari i nuclei ancor visibili; invece non è raro il caso di trovare in questi tubi veri cilindri granulosi.

L'epitelio dei tubi contorti appartenenti alla zona esterna della sostanza midollare è generalmente gonfio, se anche più basso del normale, avendo perduto parte del margine interno. Il suo protoplasma è granulare, omogeneo e d'aspetto jalino, con un nucleo gonfio che tuttavia si tinge ancora in rosso.

Se il limite tra epitelio ed epitelio è scomparso, si vede, nelle sezioni trasversali, questi canalicoli rivestiti da una massa pallida ialina con alcuni globi ialini della grandezza di un nucleo epiteliale. I globi ialini nel lume del tubo si trovano anche là dove l'epitelio non è molto guasto. Non è raro il caso di vedere questi tubi formati solo dalla tunica e nel lume non si vede traccia del rivestimento epiteliale, ma sezioni di veri cilindri ialini. Le anse di Henle hanno alla lor volta l'epitelio più gonfio del normale. Anche là dove le alterazioni non sono tanto spiccate, le anse dei corpuscoli malpighiani sono dilatate.

Fra le due lamine delle capsule del Bowman si scorge un detrito granulare con elementi morfologici colorati intensamente e della grandezza di un leucocito. I vasi collettori sono talvolta alterati. In nessun punto si osserva il minimo segno di degenerazione adiposa. — Se confrontiamo questo reperto istologico dei reni con quello da me esposto nelle singole esperienze sugli animali che, soccombettero in seguito alla estirpazione del plesso, si vede che le alterazioni tanto in un caso che nell'altro sono identiche, salvo alcune differenze di grado. Sia nei reni degli animali cui venne dato l'acetone, sia in quelli che divennero sede di acetonuria sperimentale, vediamo svolgersi alterazioni di diversa natura e differente sede. Abbiamo da un canto lesioni della zona corticale periferica e lesioni della zona di Henle; dall'altro canto rinveniamo, oltre alla degenerazione granulare e alla necrosi o distruzione epiteliale descritta dall' Ebstein in alcuni casi di Coma diabetico con acetonuria (ma ancor prima osservata dall'Armanni), anche le traccie di un secondo processo, che si svolge nella zona esterna della sostanza midollare, ed è il processo di degenerazione ialina, descritto per la prima volta da quest' ultimo autore, e poi in alcuni particolari dallo Ebstein. Anche Albertoni e Pisenti (l. c.) descrivono processi degenerativi osservati nei reni d'animali avvelenati coll'acetone. Inoltre nei miei preparati ebbi campo di vedere molto di frequente, come l'Armanni, l'Ebstein ed il Ferraro, la dilatazione delle capsule del Bowman e delle anse del glomerulo, anzi talvolta gravi alterazioni dei glomeruli; ma non diversamente dagli autori menzionati, come un fatto isolato, non costante.

Sulla genesi di questo processo prodotto dall'acetonuria, del quale parla l'Albertoni, non mi sembra più opportuno far cenno; a me basta di avere dimostrato che i processi degenerativi riscontrati nei miei operati, che ebbero l'acetonuria ed albuminuria, sono identici a quelli trovati dall'Albertoni e Pisenti nei loro animali avvelenati coll'acetone, ed a quelli scoperti nei nostri conigli pure avvelenati coll'acetone, ed

infine identici a quelle alterazioni descritte dall'Armanni, Ebstein e Ferraro nel coma diabetico (acetonico).

---

Se si paragonano i sintomi presentati indistintamente da tutti gli animali ai quali si asportò il plesso celiaco, con quelli che offrirono i conigli avvelenati artificialmente coll'acetone, si osserva tra loro perfetta armonia.

In ambidue i casi all'acetonuria si collega un rilevante dimagramento, l'abbassarsi della temperatura al di sotto del normale ed infine il rallentamento della frequenza respiratoria.

Nessun disturbo evidente del sistema nervoso o del tratto gastro-enterico: gli animali appaiono sensibilmente abbattuti.

La morte avviene sempre improvvisa senza speciali fenomeni premortali.

La causa di essa mi sembra doversi cercare nello sviluppo dell'acetone nell'organismo, che ha per effetto l'autointossicazione. All'istesso modo che l'acetone somministrato per bocca o per inalazione conduce gli animali dopo un periodo di tempo variabile a sicura morte per coma acetonico.

Forse in singoli casi si potrà attribuire la morte agli effetti della nefrite molto avanzata. Ma generalmente vediamo gli animali soccombere in modo improvviso, mentre l'acetonuria persiste da alcuni giorni, l'albuminuria è appena incipiente e non interrotta la secrezione dell'orina. Di più l'esame microscopico dei reni ci dimostra quanto lievi sieno le alterazioni di questi organi dove l'albuminuria non fu molto grave.

Se alcuni degli operati quantunque da lungo aggravati dall'acetonuria non ebbero a soccombere, ma anzi cessata quest'ultima — coll'azione di fattori funzionali ancora a noi onosciuti — si ristabilirono completamente, si deve attriuire questo importante fenomeno alla differente tolleranza ·dividuale dell'organismo per le sostanze tossiche.

Non diversamente dagli operati, i conigli che avvelenammo ›n forti dosi d'acetone si ristabilirono perfettamente appena

si desistette dal somministrare loro questa sostanza. Fatto questo rilevato anche dall'Albertoni sui cani.

Sulla traccia di queste osservazioni si riesce a spiegare la serie di fenomeni non diversi dagli attuali che il Lamansky — come accennai nella parte storica di questo lavoro — descrive nell'unico cane sopravvissuto all'esportazione del plesso celiaco.

Fissato così il nesso di causalità, che indubbiamente esiste tra l'esportazione del plesso celiaco e la produzione dell'acetone nell'organismo, mi si affacciano ancora due importanti quesiti. Il primo riguarda la spiegazione fisiologica di questo rapporto. Il secondo vuol decifrata la causa per cui la produzione patologica dell'acetone negli animali, che in grazia alla propria resistenza individuale non soccombettero, viene in un dato momento a cessare.

Premesse da un lato le nostre deficienti nozioni sulla formazione dell'acetone nell'organismo, dall'altro l'oscurità, che involge i rapporti del gran simpatico colla nutrizione ed il ricambio materiale, non è possibile dare fin d'adesso un soddisfacente scioglimento a questi due quesiti così strettamente collegati.

Per ciò che concerne la formazione dell'acetone nell'organismo, Petters e Kaulich suppongono che esso debba la sua origine ad una fermentazione anormale dello zucchero nell'intestino.

Betz (48) crede che nasca nella cavità orale. Cantani nel fegato. Markownikoff vuole che l'acetone si formi nel'organismo da uno speciale fermento che chiama fermento acetonico. Jaksch all'incontro nega l'esistenza di un fermento capace di mutare lo zucchero in acetone, però ammette che nella fermentazione d'acido lattico dello zucchero, l'acetone abbia origine nel tratto inferiore dell'intestino.

Ma a questo modo, egli dice, non si possono spiegare che alcune forme di acetonuria. Egli ricorda una serie di processi i più differenti in cui l'acetonuria si manifesta copiosamente senza che nell'intestino vi sia nè traccia di acetone nè alte-

razioni anatomiche atte a costituirne un indizio indiretto. Cosichè come riepilogo di una serie di ricerche egli conclude che assai di frequente l'acetone si formi nell'organismo per ossidazione di corpi albuminati: e che in generale la formazione dell'acetone non abbia luogo in organi speciali ma bensì dovunque si decompongono gli albuminati. Anche Guckelberg (49) è in parte dello stesso parere. E Rosenfeld (50) sostiene a sua volta che l'acetone si sviluppa a spese degli albuminati.

Da questa breve esposizione si scorge quanto sia ancora oscura l'origine dell'acetone. Se tuttavia si considera l'acetonuria come una malattia del ricambio materiale, la sua causa resta ancora più oscura in quelle affezioni nervose leggere alle quali manca il substrato di lesioni anatomiche. È precisamente questo il punto, che a noi deve interessare maggiormente.

Purtroppo però ben poco sappiamo sul meccanismo mediante il quale le varie lesioni del sistema nervoso producono veri disturbi nella nutrizione, a meno che non si tratti di disturbi del tutto specifici. Forse le scoperte che l'avvenire ci riserba in quest'ultimo senso varranno a gettare qualche luce sul problema.

Frattanto è innegabile, che al plesso celiaco, che abbraccia del resto una massa nervosa non tanto indifferente, si deve attribuire, in base agli attuali esperimenti, un'importante funzione sul ricambio.

È tuttavia probabile che, negli animali sopravvissuti, si debba inferire l'attività di altri elementi nervosi sussidiari fin'ora sconosciuti, che si sostituirebbero al plesso celiaco. Tuttavia prima di formulare un'ipotesi sui due quesiti, da me posti più sopra, credo necessario di studiare: prima gli effetti che seguono all'*eccitamento* del plesso celiaco; secondo, per avventura anche lesioni d'altre formazioni nervose, specialmente del gran simpatico, possono determinare un'acetonuria, sia pure transitoria e non letale.

Sarà il còmpito di esperimenti in parte incominciati, in

parte da istituirsi più tardi, di contribuire al risolvimento di questa questione, che tocca così da vicino da un canto la genesi dei processi patologici del ricambio materiale, dall'altro i rapporti esistenti fisiologicamente tra quest'ultimo ed il gran simpatico.

## RIASSUNTO.

L'esportazione del plesso celiaco, nei conigli e nei cani eseguita con ogni precauzione a fine di non produrre nelle viscere addominali lesioni estranee di qualsiasi natura, ci dà i seguenti risultati:

1° All'opposto di quello che comunemente si ammette in base a pochi ed insufficienti sperimenti, la mancanza del plesso non reca alcuna alterazione funzionale, per lo meno grossolana, del tubo gastro-enterico. L'appetito è conservato; le feci hanno il solito aspetto.

2° Parecchie ore dopo l'esportazione di quest'organo si scopre spesso, se non sempre, una glucosuria transitoria, che scompare al più tardi dopo due giorni. Non si ebbe mai la consecutiva atrofia del pancreas. Non regge adunque la teoria di Munk e Klebs, secondo la quale le lesioni del plesso producono da un lato il diabete mellito, dall'altro atrofia del pancreas.

3° Il fenomeno costante, conseguenza necessaria dell'esportazione del plesso, il quale appare nei primi giorni talvolta assieme alla mellituria, ma spesse volte anche senza di essa, è l'acetonuria, accompagnata dal progressivo dimagramento, da abbassamento di temperatura al di sotto del normale ed infine dal rallentamento della respirazione.

*È questa la prima volta che si osserva sugli animali una provocata acetonuria sperimentale.*

4° All'acetonuria che persiste a lungo, spesso fino alla morte dell'animale, segue, salvo rare eccezioni, dopo un periodo che può variare di alcuni giorni, l'albuminuria quale effetto secondario di quella.

5° Anche i pochi animali, che sopravvivono all'esportazione del plesso non mancano di offrire questi sintomi. Cessata l'acetonuria e qualora si sia presentata anche la consecutiva albuminuria, essi si ristabiliscono completamente; in capo a poche settimane riacquistano il peso primitivo. Questi fatti dimostrano che il plesso celiaco non è assolutamente indispensabile alla vita, e che la funzione di quest'organo può successivamente venire sostituita da altre formazioni del sistema nervoso.

6° La morte avviene improvvisa per coma acetonico senza evidenti fenomeni premortali e dopo un periodo di tempo, che può variare anche di settimane, a seconda e della durata dell'acetonuria e della tolleranza individuale dell'organismo per questa sostanza tossica.

7° Le uniche alterazioni anatomiche consecutive a questo stato, hanno sede nei reni e sono identiche ai processi degenerativi descritti dapprima dall'Armanni poi dall'Ebstein ed altri ancora, in persone, che presentarono acetonuria e morirono per coma diabetico.

8° Se si paragonano i fenomeni, che dimostrano gli animali avvelenati coll'acetone somministrato per bocca o per inalazione, con quelli osservati nei cani e nei conigli da me operati, si trova una perfetta armonia delle alterazioni istologiche renali nei due rispettivi reperti, vale a dire, che anche nei primi si riscontra un quadro affatto simile a quello descritto dall'Albertoni e Pisenti.

9° Date le scarse ed incerte nozioni che stanno a nostra disposizione sulla formazione dell'acetone nell'organismo in istato fisiologico ed in quello patologico, specie nelle malattie del sistema nervoso, non sembra per ora possibile stabilire un'ipotesi fondata a spiegazione del nesso causatico, che collega lo sviluppo dell'acetonuria con la deficienza del plesso celiaco.

Sarà il còmpito di una ulteriore pubblicazione il riferire le alterazioni funzionali ed organiche che si riscontrano in seguito all'eccitamento del plesso celiaco; e spetterà ad

ulteriori ricerche di dimostrare, se le lesioni d'altri elementi del simpatico, possono produrre acetonuria, ad ogni modo transitoria, come pure di verificare se e quali organi nervosi sussidiari possono per avventura sostituire le funzioni del plesso celiaco.

---

## *Bibliografia.*


1. — Schapiro H., « Zur Lehre von der Zucherlosen Harnruhr » (*Zeitschrift für klin. Med.*, Bd. VIII, Heft 3, 1884).
2. — Eade P., « On diabetes insipidus » (*Arch. of med. Jorn.* Citato dal Canstatt's Jahresbericht. 1862).
3. — Leyden, « Ein Fall von Diabetes insipidus » (*Berliner Klin. Woch.* 37, 1865).
4. — Mosler, « Zur Casuistik der Hirntumoren » (*Virchow's Archiv*, Bd. 45, 1863).
5. — Schultzen, *Archiv f. Physiologie*, 1863.
6. — Robert, « A pratical treatise on urinary and renal diseases ». London, 1865. Citato da Lasigue, « De l'état actuel de nos connaissances sur la polyurie. Diabetes insipidus » (*Arch. gen.*, 1866, vol. II).
7. — Schlesinger E., « Zur Kenntniss d. Diabet. insip. Dess. », 1874, Berlin.
8. — Pribram, « Untersuchungen über Zuckerlose Harnruhr » (*Prager Viertel Jahrschrift*, Bd. CXII).
9. — Gueneau de Mussy, *Gaz. des Hôpit.*, N. 98, 1870.
10. — Dickinson e Howship W., « Disease of the Kidney and Urinary derangements. Part. I: Diabetes ». London, 1875.
11. — Hedenius, « Upsala ». Citato dal *Jahresbericht f. d. Gesammte Med.*, 1883.
12. — Kien, « De l'hydrurie » (*Gaz. hebdom. de méd. et de chirurg.* 1866).
13. — Bernard Cl., « Leçons de Pathologie expérimentale ». Paris, 1880.
14. — Eckhard, « Beiträge zur Anat. und Physiolog. ». Giessen, 1860-63.
15. — Kahler, *Prager med. Woch.*, 51, 1885.
16. — Foà P., « Sull'anatomia patologica del Gran Simpatico ». Bologna, 1874.
17. — A. W. Volkmann, « Ueber die Beweiskraft derienigen Experimente durch welche man einen direkten Einfluss der Centralorgane auf die Eingeweide zu erweisen sucht » (*Müller's Archiv*, 1842. *Müller's Archiv*, 1845).

18. — Pincus, « Experimenta de vi nervi vagi et sympathici ad vasa, secretionem, nutritionem tractus intestinalis et renum » (*Dissert.* Breslau, 1856).
19. — Samuel, *Wiener Med.-Woch.*, N. 30, 1856.
20. — Schiff M., « Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber und den Einfluss des Nervensystems auf die Erzeugung des Diabetes » (Drittes Fragment).
21. Adrian, « Ueber die Function des Plexus coeliacus et mesentericus » (*Eckhard's Beiträge z. Anatomie u. Physiologie*, III, 1863).
22. — Budge, « Anatomische und physiolog. Untersuchungen über die Function des Plexus coeliacus et mesentericus » (*Schriften der k. k. Carol. Akad. d. Naturforscher.* Band XIX, 1860).
23. — Lamansky, *Zeitschrift f. rat. Med.*, XXVIII, 1866.
24. — Klebs, « Handbuch der path. Anatomie ». Berlin, 1870, p. 547.
25. — A. Cantani, « Patologia e Terapia del Ricambio materiale ». 1883, vol. I, pag. 362.
26. — Remy e Showe, Compte rendu de la Soc. Biolog. 1882 (citato dall'*Jahresberichte f. d. g. M.*, 1882).
27. — Petters, « Untersuchungen über Diab. mellitus » (*Prager Vierteljahrschr.*, 1857, XIV, 3 Band).
Kaulich, Ibidem, 1860, XVII, Band 3.
28. — Cantani, « Sull'acetonuria » (*Il Morgagni*, VI, 1864).
29. — Gerhardt, « Diabetes mellitus und Aceton » (*Wiener med. Presse*, 1868, N. 28).
30. — Lieben, « Ueber die Entstehung von Jodoform und Anwendung, etc. » (*Annalen der Chemie u. Pharm.*, 1870, VII Bd.).
31. — Kussmaul, « Zur Lehre vom Diabetes mellitus » (*Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1874, Bd. XIV).
32. — Markownikoff, « Das Aceton im Harn d. Diabetiker » (*Annalen der Chemie und Pharmacie*, 1876).
33. — Baginsky, « Ueber Acetonurie bei Kindern » (*Arch. f. Anatomie u. Physiologie, Physiolog. Abth.*, 1887).
34. — Rivano, *Annali di Freniatria, ecc., del R. Manicomio di Torino*, 1888.
35. — Frerichs, *Zeitschrift für Keilkunde*, Bd. VI.
36. — Kruska, « Ueber Acetonämie » (*Diss. Greifswald*, 1873).
37. — Buhl, Tappeiner, *Zeitschrift f. Biologie*, Bd. XVI.
38. — Albertoni, *Rivista di Chimica e Farmac.*, 1884.
39. — De Gennes, « Etude clinique et expérim. sur l'Acétonémie ». *Thèse.* Paris, 1884.
40. — Vitali, *Rivista veneta di Scienze Mediche*, 1885.
41. — Drechsfeld, *Brit. med. Journal* (*Jahresberichte v. Virchow u. Hirsch.*), 1886.
. — Albertoni e Pisenti, *Archivio per le Scienze Med.*, 1887, 11.
— Le Nobel, « Ueber einige neue chemische Eigenschaften des Acetons, etc. » (*Archiv f. experim. Pathologie*, XVIII, Bd. 1884).
4. — Mya, « Sulla questione dell'Acetonuria e della Diaceturia » (*Rivista Clinica*, 1885).

45. — Maguire, « Albuminurie u. Diabetes » (*Jahresbericht v. Virchow u. Hirsch*, 1886).
46. — Ebstein, « Ueber Drüsenepithelnecrosen beim Diabetes mellitus mit besonderen Berücksichtigung des diabet. Coma » (*Archiv für klin. Mediz.*, XXVIII, 1881).
47. — Ferraro, Cantani, *Il Morgagni*, 1883.
48. — Betz, *Schmidt's Jahrbüchern*, 1861, Bd. 112.
49. — Guckelberg, *Annalen der Chemie u. Pharmacie*, 1847 (citato da Jaksch).
50. — Rosenfeld, « Ueber die Entstehung des Aceton » (*Deutsch. med. Woch.*, 1885, N. 40).

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XIII. N. 7.

# SUL CICLO EVOLUTIVO

DEI

# PARASSITI MALARICI NELLA FEBBRE TERZANA

## DIAGNOSI DIFFERENZIALE

tra i parassiti endoglobulari malarici della terzana e quelli della quartana.

OSSERVAZIONI

DEL

Dott. **Camillo GOLGI**
Professore di Patologia generale ed Istologia
nell'Università di Pavia.

(Tav. III)

Nel primo mio lavoro «*Sull'infezione malarica*», lavoro fin dal novembre 1885 comunicato in riassunto alla R. Accademia di Medicina di Torino (1) e pubblicato di poi in esteso da questo *Archivio* (2), per la prima volta io ho richiamato l'attenzione degli osservatori sul regolare ciclo evolutivo dei parassiti malarici e sulla corrispondenza di tale ciclo colla successione periodica degli accessi febbrili.

E precisamente, in base ad un numero considerevole di osservazioni (3) (dopo aver confermato i precedenti reperti di

(1) Seduta del 20 novembre 1885. *Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino*, vol. XXXIII, 1885, pag. 734.

(2) *Archivio per le Scienze med.*, vol. X, Torino 1886.

(3) I casi a cui riferivansi le osservazioni di allora ammontavano a 40; salgono a parecchie centinaia. Se in due dei primissimi casi clinicamente ritenuti di malaria ebbi reperto negativo, posso ora con sicurezza [dire] che quei casi o non erano malarici, oppure, più probabilmente, che [in] essi l'osservazione non è stata abbastanza insistente. In tutti i casi

Laveran, di Richard e di Marchiafava e Celli sul modo di presentarsi dell'agente della malaria, sullo sviluppo endoglobulare dello stesso e sulla costanza e specificità di quei reperti e dato conto della proporzionale frequenza delle singole forme), prendendo particolarmente in considerazione i casi tipici di febbre intermittente quartana, io rilevava che molte fra le diverse forme da alcuni descritte come semplici reperti della malaria, si succedono invece con legge determinata e costante, in quanto che i parassiti si sviluppano gradatamente entro i globuli rossi, passando dalle iniziali forme ameboidi non pigmentate, alle forme pigmentate, le quali progressivamente si ingrossano appropriandosi la sostanza globulare, fino a che, toccata una certa fase evolutiva, vanno incontro ad una serie di metamorfosi caratteristiche nel loro aspetto e nella loro successione, il cui risultato finale è la segmentazione, la quale accade in corrispondenza o poco prima dell'inizio della febbre.

Nello stesso lavoro io rilevava come, per effetto di tale processo segmentativo, hanno origine nuove generazioni di parassiti, i quali, invadendo altri globuli rossi e ricominciando il ciclo, portano seco altri successivi accessi, mentre il residuo terminale di melanina derivante dalla distruzione dell'emoglobina e rimasto libero pel fatto della segmentazione, viene alla sua volta distrutto — almeno in prevalenza — colle leggi del fagocitismo, dagli elementi contrattili del sangue circolante (globuli bianchi) o del parenchima di taluni organi (milza, fegato, ecc.).

Riferendomi poi alle contingenze diagnostiche pratiche, dimostravo che, come dalla presenza delle forme mature e di segmentazione si può pronosticare la vicina insorgenza di un accesso febbrile, così tenendo conto delle diverse fasi di svi-

---

successivi, esaminati con maggiore esperienza e con maggiore insistenza, non ebbi mai un reperto negativo. Quando in qualche caso, clinicamente a me presentato come malarico, non è stato possibile riscontrare alcun rappresentante degli agenti malarici, il decorso successivo ha dimostrato che in quel caso trattavasi di altra affezione.

luppo dei parassiti, è possibile pronosticare l'eventuale insorgenza di un accesso fra uno, oppure fra due giorni e perfino se in quell'organismo stieno elaborandosi le condizioni per un solo accesso (quartana semplice), oppure per due (quartana doppia) o per tre (quartana triplicata = alcune forme di quotidiana) che si succederanno ad un giorno di distanza ed anche in modo non regolato dalla successione dei giorni (talune febbri intermittenti a tipo irregolare). Tutto ciò in base al solo esame del sangue.

Come sia possibile una così precisa determinazione di leggi, facilmente si comprende, quando si consideri il fatto sul quale ho particolarmente insistito in quel mio lavoro, e cioè che i singoli accessi febbrili sono in rapporto collo sviluppo di una generazione di parassiti malarici; verificandosi che le quartane semplici sono determinate da una generazione unica di parassiti, che si sviluppano contemporaneamente nel periodo di tre giorni, mentre le quartane doppie e le triplicate (quotidiana) sono in rapporto col ciclo evolutivo rispettivamente di due o tre generazioni, che maturano successivamente con un giorno di intervallo tra l'una e l'altra. È superfluo il dire che le intermittenti irregolari sono in rapporto collo sviluppo di parecchie generazioni che compiono la loro evoluzione a poca distanza fra loro e senza quel procedimento e quella maturazione contemporanea e nettamente delimitata delle singole forme, che si ha nei casi tipici.

Fin d'allora, rilevando l'inglobazione delle masse pigmentali da parte dei globuli bianchi e la distruzione di esse colle norme del fagocitismo, ho accennato alla legge colla quale tale processo comparisce, sia in corrispondenza dei singoli accessi (dall'acme della febbre fino alla defervescenza), sia riguardo all'andamento dell'infezione (periodo di graduale …uzione dell'infezione, nei casi che tendono a guarire spon…eamente).

---

…n quello stesso lavoro io affermavo che i fatti qui accennati …n rappresentano una legge generale comprendente tutte le

febbri intermittenti malariche, affermavo, anzi, che i fatti stessi non esprimono che una legge speciale, cioè soltanto relativa alla quartana e sue combinazioni.

Riguardo alla terzana, così testualmente io mi esprimevo: « *si può dire a priori che il parassita rappresentante l'infezione malarica deve avere un ciclo di sviluppo diverso da quello della quartana e sue combinazioni* ». Questa supposizione si presentava ovvia in base alla riflessione che, compiendo il microrganismo della quartana il suo ciclo di sviluppo in tre giorni, con nessuna combinazione di maturazione si può avere un accesso a giorni alterni.

---

Sei mesi dopo, in altra comunicazione « *Ancora sull'infezione malarica* » fatta in riassunto alla Società Medico-Chirurgica di Pavia (seduta del 5 giugno 1886) (1), ho preso per punto di partenza la supposizione sopra accennata circa il ciclo biologico dei parassiti malarici nella terzana, e, in base ad alcune osservazioni di febbre terzana tipica, confermando l'ipotesi avanzata, io stabiliva l'esistenza di un'altra legge speciale, vale a dire che nella terzana i parassiti endoglobulari compiono il loro ciclo evolutivo in due giorni, ed accennava alle principali caratteristiche morfologiche e biologiche di questa seconda varietà di parassiti malarici.

---

Nel periodo decorso, avendo raccolto un numero considerevole di casi di terzana, tanto semplici quanto complicati in diversa guisa, ho potuto non soltanto confermare quanto avevo esposto in quella comunicazione riassuntiva, ma anche acquistare la conoscenza di nuovi particolari. Per ciò credo conveniente ritornare sull'argomento colla presente nota.

E poichè i risultati di queste nuove osservazioni sono stati concordi, mi credo autorizzato ad attribuire alle conclusioni

(1) C. Golgi, « Ancora sull'infezione malarica » (*Gazzetta degli Ospedali*, nº 53, 1886, con figure in zincotipia intercalate nel testo).

tratte il significato di altrettante leggi parziali che metto a fianco di quelle, concernenti la quartana, per mio conto ormai convalidate da lunga esperienza.

Per le conoscenze che ogni giorno più vanno assodandosi, l'infezione malarica, in qualsiasi periodo dello svolgimento dei processi che la caratterizzano, si riconosce per la presenza nel sangue di ben caratteristiche forme, le quali *in prevalenza* si annidano entro i globuli rossi, ivi compiendo il loro ciclo evolutivo (1). Nella terzana il processo patogenico corrisponde con esattezza alla legge generale concernente le forme tipiche, e cioè anche in essa l'agente morboso è rappresentato da organismi ameboidi, i quali, invadendo i globuli rossi, entro questi gradualmente si sviluppano, presentando certe fasi evolutive che succedonsi con legge invariabile di tempo e modalità.

Il parassita ameboide della terzana, mentre deve pur dirsi essenzialmente corrispondente a quello della quartana (del cui ciclo evolutivo nella sopracitata memoria io mi sono particolarmente occupato), offre in pari tempo note biologiche e morfologiche tanto speciali e caratteristiche, che un esperto osservatore può stabilirne con sicurezza la diagnosi differenziale.

Avvenuta l'infezione e stabilitasi la tipica forma clinica della febbre terzana, anche in essa, come nella quartana, la verifica di un caratteristico reperto — tale da permettere con

---

(1) Ho detto in prevalenza, perchè riguardo a talune forme che soglionsi trovare libere entro il plasma (le così dette semilune di Laveran), non potendosi ritenere accertato il loro sviluppo da forme endoglobulari (*), credo che per ora convenga considerare le forme medesime separatamente, tanto più che esse, pur essendo caratteristiche dell'infezione malarica, non corrispondono alle febbri malariche tipiche, ma di solito invece trovansi nelle febbri irregolari. Aggiungasi che la loro biologia è sicuramente di-[illegible]rsa da quella delle altre forme aventi in modo accertato uno sviluppo [illegible]doglobulare.

---

(*) Da una recente comunicazione dei professori Celli e Guarnieri, [illegible]lla quale vengo ora a conoscenza, apprendo che questi osservatori hanno [illegible]otuto accertare la derivazione endoglobulare anche delle semilune (*Ri[illegible]orma Medica*, N. 236, 1888). Ad ogni modo tale verifica non distrugge [illegible]l motivo della mia restrizione.

precisione la diagnosi non soltanto di infezione malarica, ma anche della speciale forma clinica — deve potersi fare costantemente ed in qualsiasi fase dell'andamento della malattia, e cioè: non meno nei periodi dell'apiressia che in quelli di febbre e durante le diverse fasi di questa; non meno nelle ore immediatamente precedenti, che in quelle seguenti agli accessi (1). Se non che, durante questi diversi periodi, il reperto, lungi dall'essere invariabile, presenta continue modificazioni le quali, come già ho notato, si succedono gradualmente e con invariabile legge di tempo e di modo. Ed è appunto da questa costante e caratteristica successione di modificazioni che derivano i criterii per una sorprendente precisione di giudizî preventivi oltre che sulla forma clinica, anche sul numero di ore decorse dalla febbre, sul giorno del nuovo accesso, sulla mancanza di poche o molte ore dall'insorgenza di questo, ecc.

Sarà facile acquistare un'idea sintetica della successione di forme che devono presentarsi al nostro occhio esaminando metodicamente, a distanza di alcune ore, il sangue di un ammalato affetto da terzana tipica e regolare (volendo considerare per primo il caso più semplice), quando si consideri che entro il periodo decorrente da un accesso all'altro, quindi (poichè trattasi di terzana) entro due giorni, il parassita dalla sua forma primitiva di corpo ameboide (così detto plasmodio) non pigmentato, deve gradualmente, appropriandosi la sostanza globulare e trasformando l'emoglobina in melanina, attraversare le diverse fasi di corpo ameboide pigmentato, fino a raggiungere la fase di segmentazione (coincidente coll'inizio della febbre) da cui traggono origine altri piccoli corpi ameboidi destinati ad annidarsi entro altri globuli rossi per ricominciare il ciclo. — Pertanto, salvo le differenze che dovrò menzionare in seguito, trattasi essenzialmente di una

---

(1) Riguardo ai periodi di febbre sviluppata ed alle ore che immediatamente seguono agli accessi, dovrebbersi fare alcune riserve (questo essendo il periodo nel quale, se trattasi di forma tipica netta, il reperto può essere negativo) e dare alcune spiegazioni circa la forma del reperto, ma tali note risulteranno dall'ulteriore esposizione di questi studi.

riproduzione del quadro di cui ho fatto particolareggiata descrizione occupandomi del ciclo evolutivo del parassita della quartana. Per dare un'idea del processo, più che la descrizione, potranno valere alcune figure riproducenti le fasi principali dello sviluppo. Ad ogni modo non sarà inutile che in proposito io trascriva qualcuna delle mie note.

Nello sviluppo dei parassiti ameboidi della terzana si possono distinguere tre fasi, notandosi però che una distinzione spiccata v'ha soltanto per l'ultima, mentre fra le due prime s'osserva un graduale passaggio.

1ª Fase. — Se, ad esempio, noi esaminiamo il sangue di un ammalato di febbre terzana il quale abbia avuto l'accesso febbrile da poche ore (dato che l'accesso insorto nelle prime ore del mattino sia finito verso mezzogiorno, potremmo supporre che l'esame sia fatto nelle ore del pomeriggio: dalle due fino a sera), quale rappresentante dell'infezione malarica devonsi trovare (1) dei globuli rossi contenenti i noti corpicciuoli protoplasmatici (così detti plasmodi di Marchiafava e Celli) aventi le minime dimensioni sotto le quali soglionsi presentare (diametro di circa un quarto o un quinto di globulo rosso). Detti corpicciuoli hanno contorni poco marcati rispetto alla sostanza globulare entro la quale sono contenuti, da cui ad ogni modo si differenziano pel colore bianchiccio o per certa speciale rifrangenza e sopratutto pei movimenti di carattere ameboideo, per effetto dei quali possono presentarsi sotto le forme più svariate. Questa contrattilità può dirsi il carattere che più particolarmente richiama la nostra attenzione e merita di essere rilevato come il carattere medesimo sia di gran lunga più spiccato — in rapporto alla vivacità dei movimenti — nelle forme ameboidi della terzana, che in quelle della quartana; i, come preciserò in seguito, in ciò noi possiamo ravvisare ·a delle note differenziali tra queste e quelle.

1) Faccio qui astrazione degli eventuali elementi fagocitarii che in sto periodo possono ancora con certa facilità riscontrarsi.

In questo periodo i parassiti ameboidi endoglobulari della terzana o sono affatto sprovvisti di pigmento o non ne contengono che pochissime granulazioni.

Ho detto che i movimenti ameboidi costituiscono la nota più marcata dei corpi protoplasmatici endoglobulari; infatti, appena le condizioni dell'ambiente sieno adatte (e di solito non è necessario per ciò di ricorrere agli apparecchi di riscaldamento dei preparati), essi si effettuano in modo così vivace, da rendere assai difficile il sorprendere le diverse forme che il parassita va assumendo.

La piccola massa protoplasmatica, che rappresenta il parassita, manda sottili propaggini ramificate in ogni direzione (vedi fig. 2, 3, 4*A*), le quali propaggini spingonsi non di rado fino alla periferia del globulo, donde retraggonsi, mentre altre propaggini emergono da altri punti del corpo protoplasmatico e vanno solcando il globulo in altre direzioni.

Da questo svolgimento di propaggini non di rado risulta quasi l'apparenza di un irregolare sistema di trabecole che suddividono la sostánza globulare, delle quali trabecole o cordoni qualche volta sfugge persino la connessione.

Tale vivace mobilità si osserva anche nelle forme munite di una discreta quantità di granuli pigmentati (di sviluppo alquanto più inoltrato), notasi, anzi, che questi ultimi tendono ad accumularsi verso le estremità di solito lievemente ingrossate degli pseudopodi. Si riferiscono a queste forme ramificate o trabecolari, con estremità ingrossate degli pseudopodi, i casi in cui si ha l'apparenza che nel globulo esistano parecchi corpi pigmentati; a dare la quale apparenza naturalmente contribuisce anche il diverso livello in cui si trovano le trabecole di congiunzione tra le singole parti del parassita. — Certo non è esclusa la possibilità che entro lo stesso globulo stieno annidati due o tre parassiti, ma questo caso è eccezionale e di gran lunga più raro di quanto il detto modo di presentarsi tenderebbe a far credere.

Questo primo è il periodo nel quale i globuli rossi inquinati meno facilmente possono essere scoperti in mezzo agli

altri; tuttavia la ricerca può essere aiutata dal fatto che gli stessi globuli invasi offrono meno spiccata la tendenza a raggrinzarsi e, nel campo microscopico, più facilmente presentansi di fronte in forma di regolari dischi tondeggianti, che si direbbero alquanto più grandi rispetto alla maggioranza degli altri globuli.

2ª Fase. — Se i fatti fin qui descritti caratterizzano in certo modo la prima fase dello sviluppo dei parassiti della terzana, possiamo riferire ad una seconda fase tutte le modificazioni che svolgonsi durante il giorno che si interpone (2ª giornata di sviluppo) fra due accessi febbrili. In questo periodo i corpi ameboidi presentansi notevolmente ingranditi, così da occupare circa metà o due terzi del corpo globulare, hanno acquistato contorni più spiccati, contengono più abbondante pigmento, mentre invece sono divenuti molto meno vivaci i movimenti ameboidi: notasi tuttavia una contrattilità molto maggiore che nelle forme ameboidi della quartana ad un corrispondente periodo di sviluppo. Anche quando il movimento non si fa palese per mutamenti di forma dei contorni, se ne può verificare l'esistenza per le trasposizioni e mutamenti d'aggregazione dei granuli pigmentali.

Una delle particolarità più caratteristiche dei parassiti malarici della terzana, particolarmente riferentesi ai loro rapporti colla sostanza del globulo rosso, è la grande rapidità con cui, per la trasformazione dell'emoglobina in melanina, ha luogo lo scoloramento della sostanza globulare medesima. Già nelle ore mattutine del giorno di perfetta apiressia, i corpuscoli rossi ospitanti un parassita, si differenziano dagli altri pel considerevole pallore della sostanza globulare relativa, il qual pallore, per la progressiva distruzione dell'emoglobina, va rapidamente aumentando fino a che, in precedenza di alcune dalla febbre, la sostanza globulare si presenta in forma un'areola così pallida, che appena può essere distinta; in uni casi, anzi, tale areola può essere soltanto quasi indovi-a per una linea pallidissima che segna i confini dello stroma bulare. Del resto raramente accade che il parassita ame-

boide nel graduale accrescimento verificantesi nel periodo compreso fra due accessi, sorpassi il diametro di $^{2}/_{3}$ o $^{4}/_{5}$ del globulo rosso ospitante.

3ª Fase. — A questo punto dello sviluppo si passa in quello che potrebbesi chiamare terza fase, nella quale si svolgono le diverse trasformazioni che mettono capo alla segmentazione e quindi alla produzione di nuove generazioni parassitarie. Queste trasformazioni, in parte sono affatto nuove, in parte, precedentemente iniziate ma non appariscenti, vanno facendosi palesi.

È superfluo il dire che anche nella terzana la segmentazione coincide coll'insorgenza dell'accesso, quantunque — s'intende — non entro limiti rigorosamente determinati; ciò che di leggeri si comprende, quando si consideri che nel sangue i parassiti endoglobulari difficilmente trovansi al preciso livello di sviluppo: nella maggioranza dei casi, anche se clinicamente abbastanza regolari, lo sviluppo accade con qualche dislivello, p. es. 1-2-3 ore.

Riguardo alla coincidenza della maturazione e segmentazione dei parassiti coll'insorgenza degli accessi, riferendomi ad una serie di osservazioni, parmi meritevole di essere notato, che negli accessi forti (i quali sempre corrispondono alla presenza di abbondanti forme parassitarie), la segmentazione incominciando poco prima dell'inizio della febbre (il qual inizio è cosa ben diversa dal brivido) (1) si protrae per 1-2 ore di febbre svi-

---

(1) Erroneamente Jaccoud, in una recente pubblicazione (*Union médicale*, n. 4, 1889), asserisce essere generale credenza che gli accessi di febbre intermittente incomincino col brivido. Fin dal primo mio lavoro « *Sull'infezione malarica* » citato in principio di questo scritto, basandomi sopra una serie di osservazioni, io ho esplicitamente rilevato il fatto « della lunga precedenza della temperatura febbrile alla comparsa del brivido ». — Ho anzi precisato che nei casi da me osservati la precedenz della temperatura febbrile fu da $^{1}/_{2}$ ora a 3 ore e $^{1}/_{2}$ e che la compars del brivido negli stessi miei casi ebbe luogo quando la temperatura ascel lare era salita a 38.9; 39.5 e perfino 40 C. (pag. 18 dell'estratto e 12 del vol. X dell'*Archivio per le Scienze med.*). Del resto che l'elevazion termica cominci « un po' prima della comparsa del brivido » è ben rilevato anche da Laveran, il quale, anzi, in proposito ricorda le ricerche

luppata; negli accessi lievi invece la segmentazione pare si compia in precedenza. — Tale rimarco corrisponde a quanto si osserva anche nella quartana.

Nella terzana il processo di segmentazione si effettua con modalità diverse rispetto a quanto si osserva nella quartana, e le differenze sono così spiccate, che, almeno di regola, il trovare talune forme piuttosto che altre, può bastare per la diagnosi differenziale fra le due forme cliniche di febbre intermittente. — Inoltre, mentre nella quartana le variazioni della forma tipica da me descritta e disegnata sono assolutamente eccezionali, nella terzana invece si hanno diverse maniere di segmentazione. Finora nella terzana ho potuto constatare due maniere di segmentazione, un po' diverse l'una dall'altra, ed inclino ad ammetterne una terza, sebbene non sia riescito a verificarla con un'evidenza che mi autorizzi a descriverla come vero processo di segmentazione.

1ª *Maniera di segmentazione.* — Le diverse fasi della prima maniera sono riprodotte nelle qui annesse figure 11, 12, 13, 14; esse succedonsi con notevole rapidità, e qualora il sangue venga raccolto nell'adatto periodo (principio della febbre), non è difficile assistere al loro svolgimento nel campo microscopico.

Ecco come si svolge il processo: avvenuta la graduale riduzione del pigmento verso il centro del corpo pigmentato che costituisce il parassita, nella parte periferica del medesimo si accenna un certo differenziamento di sostanza, differenziamento che si appalesa in forma di un anello contornante il corpo: in tale anello presto compariscono delle incerte strie divisorie radiate, che, di mano in mano accentuandosi, segnano una suddivisione dell'anello in numerose particelle di

---

pubblicate fin dal 1839 da Gavarret. — Del pari erroneamente Jaccoud attribuisce a me di aver collocato fra i mixomiceti il parassita ameboide della malaria. Tale posizione sistematica al parassita della malaria venne assegnata da Marchiafava e Celli. Su questo punto devo rilevare che, in attesa di dati più sicuri, io ho sempre fatto uso di riservate circonlocuzioni.

sostanza bianchiccia (15-20). Queste particelle si individualizzano sempre più, assumendo una forma prima ovale poi globosa; i globetti alla loro volta si accentuano, si distaccano gli uni dagli altri e si presentano infine come altrettanti ben individualizzati corpicciuoli tondeggianti, disposti a corona intorno ad un disco centrale. Mentre ciò accade, la parte più interna del corpo, nella quale si è ridotto il pigmento, alla sua volta si delimita nettamente dalla parte periferica, così che il confine fra la stessa parte interna ed i globetti si vede tracciato da un distinto orlo, espressione di membranella limitante.

Verificandosi l'allontanamento dei corpicciuoli derivanti dalla segmentazione e rappresentanti altre piccole forme parassitarie destinate ad invadere nuovi globuli per il successivo accesso, a suddetta parte interna rimane libera e ben individualizzata. Quale ne sia il significato e la sorte successiva non è possibile dire con precisione: certamente in gran prevalenza tali corpi pigmentati vengono inglobati dai globuli bianchi (del che fa testimonianza il regolare presentarsi delle forme fagocitarie nel sangue circolante, fenomeno che incomincia coll'insorgenza dell'accesso e va gradatamente scomparendo nel corso di alcune ore), ma non potrebbesi in modo assoluto escludere che alcuni dei detti corpi vadano incontro anche ad altre vicende, p. es., che si mantengano attivi e dotati di ulteriore produttività.

Mentre, nel modo sopra descritto, va pronunciandosi l'individualizzazione dei globetti, lo stroma del globulo rosso, già prima ridotto ad un velamento appena visibile per la sua trasparenza, scompare.

Siffatto modo di segmentazione è quello che presenta le più spiccate differenze rispetto alla quartana, infatti si possono annoverare le note differenziali seguenti:

1° il diverso numero dei corpicciuoli risultanti dalla segmentazione: nella terzana sono ordinariamente nel numero di 15-20 per ciascun organismo, mentre nella quartana sono di regola da 6 a 12.

2° la diversa grandezza dei corpicciuoli medesimi: nella terzana sono notevolmente più piccoli che nella quartana.

3° la costituzione apparentemente diversa dei singoli globetti. Nell'interno dei globetti risultanti dalla segmentazione dei parassiti della quartana, si scorge un corpicciuolo splendente a fresco, più spiccatamente colorabile colle aniline, visibile specialmente nel momento in cui si compie la segmentazione (v. figure), che potrebbe essere interpretato quale un nucleo. Tale corpicciuolo non si vede nei globetti della terzana, per altro è verosimile che sì fatta differenza sia esclusivamente da riferirsi al diverso diametro.

4° il fatto notevole che, in seguito al differenziamento ed allontanamento della corona di corpicciuoli tondeggianti, nelle forme di terzana rimane libero l'accennato corpo pigmentato limitato da una ben distinta parete.

2ª *Maniera di segmentazione.* — Il secondo modo di segmentazione dei parassiti della terzana dà luogo a forme corrispondenti alla fig. 15.

Ridottosi il pigmento al centro, ivi formando un piccolo e stipato ammasso (più analogo a quello dei corpi pigmentati della quartana), non soltanto la parte periferica, ma tutta la sostanza bianchiccia del corpo subisce il graduale differenziamento che conduce alla formazione dei globetti; per modo che in luogo di formarsi la elegante e regolare disposizione di globetti attorno ad un disco centrale — così da ricordare un fiore di girasole (fig. 11 a 14) — si formano dei tondeggianti ammassi di globetti che corrispondono agli irregolari *accumuli di corpicciuoli* descritti da Marchiafava e Celli. — Forme analoghe a queste riscontransi eccezionalmente anche nella quartana.

3ª *Maniera di segmentazione.* — Quanto al terzo modo di ...mentazione devo ancora accennarlo in forma dubitativa, ...ndomi mancati i casi opportuni per seguire le forme che ...i riferirebbero, così da poter ritrarre l'assoluta certezza ...ratti di una vera segmentazione.

...ı alcuni globuli alberganti un parassita, avvenuta la com-

pleta distruzione dell'emoglobina e raggiunto lo stadio che potrebbesi chiamare di corpo pigmentato libero, con pigmento disseminato, si osserva che il pigmento invece di ridursi verso il centro, come accade nella massima parte dei casi, si ritrae gradatamente in una zona più o meno vicina alla periferia, e che la retrazione accade in modo da determinare una linea di separazione abbastanza netta tra la parte occupata dal pigmento e quella che ne è libera. Quest'ultima parte va diventando trasparentissima, poi talvolta ne si presenta come un vacuolo; entro questo apparente vacuolo, scorgesi uno, più raramente due globetti identici a quelli sicuramente risultanti da segmentazione. Se queste forme sieno espressione di processo formativo e se, come è probabile, esistono altre modalità del processo medesimo, è questione che richiede studî ulteriori.

---

Tale è la successione dei fatti svolgentisi nei casi tipici di febbre terzana *semplice* e in tali casi si ha la più evidente dimostrazione che i singoli accessi febbrili, rinnovantisi a giorni alterni, sono in rapporto col ciclo evolutivo (che si compie in due giorni) di un'unica generazione di parassiti, la cui maturazione e segmentazione coincide o di poco precede all'inizio di un accesso febbrile. Se non che, questo caso, come è ben noto, non costituisce punto la regola generale, ma anzi con altrettanta e forse maggiore frequenza si hanno casi più complessi.

Una delle complicazioni più comuni è rappresentata dai così detti casi di terzana doppia o duplicata. — A queste forme si applica la legge che, essendo stata da me insistentemente sviluppata riguardo alla quartana, credo superfluo documentare colla descrizione di casi speciali, e cioè che ai due accessi succedentisi ad un giorno di distanza, corrispondono due diverse generazioni parassitarie raggiungenti il completo sviluppo pure con un giorno di distanza: ove i due accessi sieno di diversa intensità, l'uno forte, l'altro leggero, è facile constatare che a quello corrisponde un'abbondante, a questo un

scarsa generazione di parassiti malarici. I due accessi sono sempre in rapporto colla maturazione e segmentazione di una distinta generazione parassitaria.

Ritenuta la legge fondamentale, si può facilmente comprendere, come verificandosi il caso che le generazioni parassitarie non abbiano uno sviluppo parallelo, ma procedano più o meno irregolarmente od a gruppi, da quelle due forme di febbre (terzana semplice e terzana doppia), che rientrano ancora nei tipi regolari, si possa passare a forme di febbri irregolari con accessi indistinti (non veri accessi), caratterizzati da lievi aumenti di temperatura, spesso non avvertiti dagli ammalati, e solo dimostrabili mediante scrupolose misurazioni termometriche. — Ma si dànno anche casi ancora più complicati, nei quali l'orientamento circa il tipo a cui devonsi ascrivere può riescire difficilissimo od anche impossibile senza una lunga pratica in questo genere di osservazioni: ad esempio, nello stesso individuo può verificarsi la sovrapposizione di una terzana semplice o complessa ad una quartana semplice o complessa, avendosi però sempre la possibilità di distinguere e seguire le diverse generazioni parassitarie e di verificarne il rispettivo ciclo, non che il rapporto o con spiccati accessi o con lievi rialzi di temperatura a seconda che la generazione parassitaria corrispondente è scarsa o numerosa.

Un esempio di tal genere ebbi recentemente occasione di verificare sui monti di Valdieri in individuo che, colpito da febbre intermittente in seguito a prolungato soggiorno in una delle regioni più malariche della Sardegna, da oltre nove mesi andava soggetto ad accessi febbrili, non avendo ottenuto che brevi tregue in seguito a diverse cure. — Il giudizio sulla forma eccezionalmente complicata, da me formulato in base al solo esame del sangue, venne successivamente confermato alle misurazioni termometriche fatte con accuratezza e colla oluta insistenza.

Il reperto prevalente era rappresentato da forme caratteristiche della quartana e più precisamente da una quartana tri'icata (una tra le forme di quotidiana), vale a dire esistevano

tre distinte generazioni parassitarie maturanti successivamente con un giorno di intervallo.

In perfetta corrispondenza col pronostico dedotto dalla diversa abbondanza delle tre generazioni, si potè verificare nell'osservazione continuata per dieci giorni, la regolare successione di un accesso intenso (temp. 40.8-41) di uno mediocre e di uno lievissimo. Siffatti accessi rientranti nel tipo della quartana insorgevano dalle 2 alle 4 pom. cessando nella notte. Ma in pari tempo l'osservazione del sangue dimostrava l'esistenza di più scarse forme presentanti i caratteri dei parassiti malarici della terzana, le quali avevano un ciclo indipendente da quelle della quartana, che maturavano e segmentavansi nelle ore pomeridiane. Delle forme di terzana esistevano pure due categorie, sviluppantisi ad un giorno di distanza l'una dall'altra, che maturavano invece nelle ore antimeridiane (dalle 8 alle 10). Queste forme indicavano una terzana doppia lieve: orbene dalle accennate misurazioni termometriche risultò appunto che, nelle ore suddette, l'ammalato presentava un rilevante aumento di temperatura (dai 36.7-37 esistente alle 6-7 ore ant. saliva a 37.8-38-38.5).

Per poco in questo caso l'infezione malarica si appalesava non già con accessi di febbre intermittente, ma con una febbre soltanto remittente. L'intermittenza era però ben pronunciata in giorni nei quali, ai più lievi accessi di terzana, corrispondevano i più forti accessi di quartana.

Noto per incidenza che in questo caso ho potuto sorprendere anche l'esistenza di scarsissime forme flagellate corrispondenti a quelle descritte da Laveran, Marchiafava e Celli, Osler e Councilmann. Malgrado i prolungati esami in tutti i periodi della giornata ed anche di sera, le poche forme in discorso a me sono apparse esclusivamente nei preparati eseguiti dalle 9 alle 11 ant., vale a dire in corrispondenza o poco dopo il periodo di maturazione delle forme di terzana. Per tale coincidenza e per la somiglianza che il corpo del flagellato presenta coi corpi pigmentati che rimangono liberi in seguito alla segmentazione, è sorto in me il dubbio che le forme

flagellate vedute entrassero nel ciclo evolutivo dei parassiti della terzana, il che naturalmente porterebbe ad ammettere, cosa del resto verosimile, l'esistenza di forme non del tutto corrispondenti a quelle che a me si sono presentate nel terreno ordinario delle mie osservazioni. Se non che, mancommi l'opportunità di fare su questo punto più precise osservazioni.

---

Ricordando quanto ho diffusamente detto, coll'appoggio di casi dimostrativi, nel mio lavoro particolarmente riguardante il ciclo evolutivo dei parassiti malarici della quartana (1) e le osservazioni contenute anche in questa nota, parrebbe superfluo fermarmi sui rapporti che devono esistere tra l'intensità degli accessi e la quantità dei parassiti, ad ogni modo riporterò le conclusioni da me già date, cioè:

Anche per la terzana esiste un rapporto proporzionale tra l'intensità degli accessi e la quantità dei microrganismi malarici esistenti nel sangue: quanto più abbondante è il reperto parassitario, tanto più intensi sono gli accessi, e viceversa. Ai più scarsi reperti possono poi corrispondere non accessi veri, ma soltanto più o meno spiccati rialzi di temperatura. — Qualora la quantità degli stessi microrganismi sia discesa ad un minimum, il cui livello non è con precisione determinabile (certamente varia nei diversi individui), essi possono diventare impotenti a produrre nel sangue il grado di alterazione valevole per provocare un accesso febbrile.

Alla legge già accennata non tolgono valore alcuni casi apparentemente contradditorii di accessi lievi corrispondenti a reperti piuttosto abbondanti, oppure di accessi forti in soggetti che all'esame del sangue diedero uno scarso reperto parassitario. Infatti, si presenta ovvia la supposizione che per ›durre quelle differenze di risultato entrino in giuoco altri menti all'infuori della quantità delle forme parassitarie, ne sarebbe la diversa rapidità del ricambio, la diversa ecci-

(1) Loc. cit.

tabilità del sistema nervoso od altre condizioni ora non determinabili. L'influenza delle diverse condizioni individuali è resa evidente anche dal fatto che nei ragazzi è quasi regola che ad un reperto parassitario scarso corrispondano accessi forti, mentre invece è in generale negli individui d'età avanzata che si osserva il fatto contrario.

---

Tra i fatti che emergono dalla precedente esposizione, uno sopratutto parmi debba essere particolarmente rilevato per la sua importanza, sia dal punto di vista generale naturalistico-biologico, che da quello speciale clinico-patologico, cioè il fatto in se stesso che il particolare e caratteristico decorso della febbre terzana è legato allo sviluppo di un microrganismo distinto non meno biologicamente che morfologicamente da quello che produce un congenere, ma non identico processo febbrile, la febbre quartana.

Esclusivamente riferendomi al secondo punto, l'importanza clinico-patologica del fatto in discorso apparisce manifesta quando si consideri che le differenze biologiche e morfologiche del parassita della terzana, rispetto a quello della quartana, sono di tal grado, per cui dal semplice esame del sangue può tornar facile il riconoscimento della terzana e la sua diagnosi differenziale rispetto alle altre forme di febbri intermittenti malariche.

Sebbene nell'andamento di questa stessa esposizione io abbia già dovuto far cenno di tali differenze, tuttavia credo non inutile fare un ordinato riassunto dei caratteri differenziali di queste due varietà di parassiti malarici.

Caratteri biologici.

a) *Differenze del ciclo evolutivo.* — Il parassita malarico della terzana compie il suo ciclo in due giorni, quello della quartana in tre.

b) *Differenze nel carattere dei movimenti ameboidi.* — I corpi ameboidi endoglobulari della terzana hanno movimenti ameboidi molto più vivaci che quella della quartana.

Mentre in questi, i movimenti si possòno verificare con una certa facilità (giammai in grado molto spiccato) soltanto nelle prime fasi del loro sviluppo, ed anche allora di solito è necessario creare artificialmente le condizioni opportune (riscaldamento dei preparati), in quelli della terzana invece i moti ameboidi sogliono essere così vivaci, che assai difficilmente, come ho già notato, permettono di sorprendere le diverse forme che il parassita va assumendo.

c) *Differenze nel modo di agire del parassita rispetto alla sostanza del globulo ospitante.* — Il parassita della terzana decolora il globulo in modo molto più energico e rapido. Mentre nella febbre quartana la sostanza dei globuli invasi dai parassiti conserva il caratteristico colore giallo verdognolo fino all'ultima fase della distruzione, e cioè anche quando detta sostanza non è più rappresentata che da un sottile orlo, invece i parassiti della terzana spiegano rapidamente la loro azione sulla sostanza colorante, per cui accade che fin dalle prime fasi dello sviluppo, quando non occupano che una piccola parte dei globuli ospiti, questi, conservando inalterato il loro diametro, si presentano scoloranti, ciò che contribuisce a farli subito differenziare dagli altri. — Questo rapido e contemporaneo scoloramento dell'intero globulo è verosimilmente in rapporto alla rapidità con cui il parassita spinge le sue propaggini protoplasmatiche in tutte le parti del globulo fino alla periferia di esso.

*d*) Può ascriversi a questa categoria di note differenziali (probabilmente dipendendo ancora dalla speciale azione esercitata dal parassita sulla sostanza globulare) la diversa fisionomia d'insieme che assumono i globuli attaccati dal parassita nei due tipi di febbre intermittente: nella quartana siffatti globuli hanno una spiccata tendenza a raggrinzarsi, un fatto ›sto si osserva invece nella terzana, nella quale i globuli ›alati — anche quando i globuli normali sono per effetto ›reparazione raggrinzati — sogliono presentarsi espansi e li regolari dischi, che anzi direbbersi alquanto più grandi ›uelli normali.

CARATTERI MORFOLOGICI.

Riguardo ai caratteri morfologici si può considerare:

a) *Una differenza nell'aspetto e nei contorni del parassita endoglobulare.* — Nella terzana il protoplasma del parassita ha un aspetto molto più tenue e più delicato di quello dei parassiti della quartana. Questi si differenziano da quelli anche perchè hanno contorni più delimitati e più netti. Questa nota differenziale è più spiccata nella prima fase dello sviluppo delle due varietà.

b) *Differenze relative al pigmento.* — Nella quartana il pigmento si presenta in forma di granulazioni e di bastoncini più grossolani che nella terzana, nelle quali granulazioni i bastoncini sono di estrema finezza. Questi si differenziano da quelli anche perchè il colore del pigmento ha un tono diverso: la differenza risulta evidente all'occhio pratico, senza che possa essere ben definita in rapporto colla scala cromatica.

c) *Differenze nel modo con cui si svolge il processo di segmentazione.* — Sono evidentissime, come già ho osservato, e tali che da sole possono permettere, nei casi semplici, la diagnosi differenziale tra terzana e quartana (v. pag. 12). Notevolmente diverse sono le forme relative alle varie fasi del processo (mi riferisco perciò alle fig. 11 a 15 *A* e *B*); inoltre nella terzana il processo non si svolge in modo così uniforme ed invariabile, come nella quartana — ove le deviazioni dal tipo fondamentale sono rare eccezioni — ma quasi di regola si effettua con diversa modalità (vedi figure e descrizioni).

---

Dallo stesso punto di vista clinico-patologico un altro lato della questione merita considerazione particolare: le numerose varietà di febbri intermittenti malariche che sogliónsi annoverare, in *grandissima maggioranza* sono semplici varietà o combinazioni dei due tipi fondamentali, quello della terzana e quello della quartana, in quanto che precisamente devonsi riferire a parassiti che compiono il loro ciclo evolutivo in tre oppure in due giorni.

Questa osservazione vale specialmente per le così dette *febbri quotidiane* e per talune *irregolari*, giacchè, dopo le particolareggiate dimostrazioni da me date in questo e negli altri precedenti miei lavori sulla malaria, non è il caso di insistere per le forme classiche di *quartana* semplice o doppia e di terzana. — Adunque le *febbri malariche quotidiane*, tenuto conto della loro genesi, non rappresentano un tipo a sè, ma non sono che forme complesse di quartana e di terzana: in parte esse rientrano nel primo di questi due tipi, perchè la forma di quotidiana è da riferirsi all'esistenza di *tre* distinte generazioni parassitarie che vivono e si sviluppano contemporaneamente nel sangue, ma ad un giorno di distanza l'una dall'altra, e corrispondentemente maturano e si segmentano cagionando l'accesso ad un giorno di distanza (queste forme si potrebbero quindi indicare anche col nome di *quartane triple o triplicate*); in parte invece rientrano nel tipo della *terzana*, perchè l'accesso quotidiano è da riferirsi a due distinte generazioni parassitarie che compiono il loro ciclo in due giorni, maturando e segmentandosi ad un giorno di distanza. — Con ciò non si esclude l'esistenza di altri tipi di febbre legati allo sviluppo di altre varietà di parassiti malarici. Anzi fin d'ora potremmo con fondamento parlare di un altro tipo di febbre malarica legato alla presenza nel sangue delle semilune di Laveran (1). Queste forme, che sogliono trovarsi in casi di febbre intermittente a tipo irregolare e che, tra l'altro, sono caratterizzate dalla straordinaria resistenza al chinino, hanno uno sviluppo non ancora ben conosciuto, non potendo io ancora attribuire altro significato che quello di un'ipotesi alla successione di forme accennate e disegnate nel primo mio lavoro. Riguardo a questi casi, posso con fondamento soltanto aggiungere, che la comparsa degli essi è legata a certe fasi evolutive delle semilune ed alla

1) Riferisco a queste forme certi casi di febbri intermittenti malariche ntervalli lunghi (di 5, 6, 8, 10 e più giorni) e di solito irregolari, sui ali intendo richiamare l'attenzione con una prossima nota.

periodica comparsa di forme giovani (non pigmentate = così detti plasmodi) entro i globuli rossi. Però queste forme giovani derivate dalle semilune, anzichè procedere ad un regolare sviluppo, come le varietà della terzana e della quartana, in grande maggioranza rimangono inerti per scomparire in breve (1).

L'esistenza di altri tipi non si può escludere anche pensando ai flagellati, giacchè, sebbene essi verosimilmente non rappresentino che una fase di altre forme, forse diverse (2), tuttavia la loro biologia non possiamo, per ora, dirla conosciuta.

---

(1) Facendo astrazione dalle primissime osservazioni (nelle quali il rapporto cui accenno mi è probabilmente sfuggito) la presenza di corpi ameboidi non pigmentati o con pochissime granulazioni che di regola non si sviluppano affatto o non presentano che un lieve accrescimento (così detti plasmodi), nei casi da me studiati trovaronsi sempre in corrispondenza di forme semilunari.

(2) A pagina 16 nel dar conto di un complicatissimo caso di infezione malarica, nel quale ho verificato la presenza di rare forme flagellate, ho accennato al dubbio che esse fossero una fase di passaggio delle forme parassitarie endoglobulari della terzana (s'intende nel caso speciale). In base a talune più recenti osservazioni, inclino ad ammettere che i flagellati possono anche rappresentare una fase dello sviluppo delle così dette semilune (*); s'intende che ciò non costituirebbe punto la legge generale, ma verificherebbesi solo per alcune forme di semilune. Su questo punto mi riserbo di ritornare dopo ulteriori osservazioni.

---

(*) Dalla stessa recente comunicazione dei professori Celli e Guarnieri che ho precedentemente ricordato, risulta aver essi pure già verificato un rapporto di sviluppo tra le semilune e le forme flagellate.

## *Spiegazione della Tavola.*

---

### A

Alcune fasi del ciclo evolutivo dei parassiti malarici nella terzana (sviluppo in due giorni).

FIG. 1, 2, 3, 4, 5. — 1ª *Fase*. Accrescimento progressivo del parassita malarico nelle prime 24 ore con progressivo scoloramento del globulo (trasformazione dell'emoglobina in melanina).

FIG. 6, 7, 8, 9, 10. — 2ª *Fase* ed incominciamento della 3ª. Ulteriore graduale sviluppo progressivo del parassita malarico fino alla maturazione. Mentre l'emoglobina è andata gradatamente scomparendo (in 8, 9, 10 la sostanza globulare è ridotta ad un pallido velamento), la melanina è considerevolmente aumentata. Nelle Fig. 9, 10 vedesi iniziata la riduzione del pigmento al centro. Nella Fig. 10 il parassita presenta già quel differenziamento dell'orlo periferico del suo protoplasma che caratterizza il principio della 3ª fase.

FIG. 11, 12, 13, 14, 15. — 3ª *Fase*. Graduale differenziamento dei singoli globetti rappresentanti la nuova generazione parassitaria (Segmentazione).

In 11, 12, 13 vedesi ancora un ultimo residuo dello stroma globulare in forma di un velamento appena visibile.

Da 11 a 14 va facendosi sempre più evidente il globo centrale residuo del parassita generatore (1° modo di segmentazione).

La Fig. 15 rappresenta un caso di segmentazione totale del corpo parassitario (2° modo di segmentazione).

### B

Alcune fasi del ciclo evolutivo dei parassiti malarici nella quartana (sviluppo in tre giorni).

IG. 1, 2, 3. — Accrescimento progressivo del parassita del primo giorno di apiressia, con progressiva distruzione dell'emoglobina che viene trasformata in melanina. Non si nota un graduale scolorimento contemporaneo in tutta la sostanza globulare: la trasformazione dell'emoglobina accade come conseguenza dell'ingrossamento e dell'invasione del parassita.

Fig. 4, 5, 6. — Ulteriore accrescimento del parassita durante il secondo giorno di apiressia. Il parassita invade gradatamente la massima parte del corpo globulare, continuando la trasformazione dell'emoglobina in melanina.

Fig. 7-15. — Terzo giorno (giorno dell'accesso, dato che l'accesso accada verso mezzodì). Sviluppo ulteriore, maturazione e segmentazione del parassita.

Nella Fig. 7 esiste ancora, in forma di un incompleto e sottile orlo, una traccia di sostanza globulare, presentante ancora il tipico colore dell'emoglobina.

Nella Fig. 8 la sostanza globulare è del tutto scomparsa (così detto corpo pigmentato libero).

Nelle Fig. 9-10 si avvia la riduzione del pigmento verso il centro, in pari tempo cominciano i primi cenni della segmentazione.

Fig. 11, 12, 13, 14. Successive fasi del processo di segmentazione.

Fig. 15. Allontanamento dei parassiti della nuova generazione.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XIII. N. 8.

Laboratorio di Patologia gen. della R. Università di Torino.

# SULLA RIGENERAZIONE FISIOLOGICA DEGLI ELEMENTI EPITELIALI DI RIVESTIMENTO

PER IL DOTTORE

Ottone BARBACCI

Intorno all'attività fisiologica di rigenerazione degli epitelii glandulari noi possediamo un ricco materiale di studî, la mercè de' quali oltre all'essere stato in via generale stabilito il fatto dell'esistenza di processi rigenerativi nello svolgersi fisiologico della vita di tali elementi, sono state puranco del fatto stesso precisate diverse modalità in relazione a varie, se non a tutte le contingenze della vita loro. Per gli epitelii di rivestimento invece non soltanto manca uno studio metodico inteso a dirci per quali condizioni e sotto la dipendenza di quali cause, sia pure di ordine puramente fisiologico, si modifica (e come si modifica) il processo in questione, ma manca persino uno studio completo e sistematico diretto a stabilire l'esistenza o no dell'avvenimento fondamentale, la rigenerazione. Il presente lavoro, intrapreso per inspirazione del Prof. Bizzozero e sotto la sua guida condotto nel Laborario di Patologia generale dell'Università di Torino, è inteso, egli stretti limiti, entro i quali esso si svolge, a colmare uesta lacuna.

Sotto la denominazione generale di *epitelii di rivestimento*

si sogliono di solito descrivere quegli epitelii che ricuoprono superfici libere del corpo: essi sono numerosi nell'organismo, ma non tutti formano oggetto di questo studio: le mie ricerche infatti sono state portate soltanto negli epitelii appartenenti alle undici parti che appresso: esofago, trachea, bronchi, coledoco, cistico, tromba ovarica, condotto deferente del testicolo, uretere, vescica, uretra e vagina. La ragione di questa limitazione non è unica: ed invero alcuni degli epitelii di questa categoria sono stati lasciati in disparte, perchè già sufficientemente studiati e conosciuti in rapporto ai fatti che ci occupano: esempio l'epitelio che riveste la superficie cutanea; altri, perchè lo studio loro si connette così intimamente a quello delle glandule proprie dell'organo di cui costituiscono il rivestimento epiteliale, da non esser possibile intraprenderlo isolatamente, nel tempo stesso poi che quei medesimi autori che hanno rivolto lo studio loro all'attività con cui il processo rigenerativo si svolge negli epitelii glandulari di tali organi non hanno mancato di studiarne parallelamente l'epitelio di rivestimento: sono tra questi e l'epitelio che riveste la massima parte del canale digerente e l'epitelio che tappezza la cavità uterina: altri infine o perchè di un'importanza relativamente minima, o perchè sopratutto troppo difficile il farne uno studio completo, dato il genere di alcuni degli animali sottoposti alla ricerca: citerò a tal proposito i condotti escretori delle glandule salivari, la tuba eustachiana, la cassa del timpano, il condotto di Wirsung ed i condotti escretori di alcune piccole glandule dell'organismo, come quelle di Bartholino e di Cooperes.

Obiettivo principale di questo lavoro è stato quello di stabilire se, a completo sviluppo dell'organismo, persista negli epitelii di rivestimento un lavorìo qualsiasi di rigenerazione: accessoriamente poi esso è stato anche diretto a stabilire in qual misura ne' diversi epitelii si esplica il processo rigenerativo: è stato quindi lasciato da banda un vasto campo di ricerche, quello cioè relativo alla intensità con cui prendono parte questi elementi a quel lavoro armonicamente complesso, che mette

capo all'accrescimento finale dell'organismo. In conseguenza io ho domandato il materiale per le mie ricerche unicamente ad animali, che avesser raggiunto il completo loro sviluppo.

## Animali presi in esame.

Tre specie animali hanno formato oggetto del mio studio, la cavia, il cane e il coniglio: in tutto ho esaminato gli organi di otto animali, due cavie, tre cani e tre conigli. Per amor di brevità designerò nel corso di questo lavoro ogni animale di ciascuna specie con un numero progressivo, dandone fin da ora le caratteristiche speciali.

Cavia N. 1, femmina. Età: tre anni compiuti. Peso: K. 0,650.

Cavia N. 2, maschio. Età: due anni; Peso K. 0,430.

Coniglio N. 1, femmina. Età: un anno compiuto. Peso: K. 2,285.

Coniglio N. 2, femmina. Età: tre anni e qualche mese. Peso K. 2,600.

Coniglio N. 3, maschio. Età: tre anni e mezzo. Peso K. 1,930.

Cane N. 1, maschio, razza bastarda. Età: tra i 9 e i 10 anni. Peso: K. 15.

Cane N. 2, femmina, razza da caccia. Età: tra i 5 e i 6 anni. Peso K. 14.

Cane N. 3, maschio, razza pomera. Età: tra i 6 ed i 7 anni. Peso: K. 4,500.

Io ho esaminato anche gli organi di due altre cavie, una di 10, l'altra di 100 giorni di età, nonchè quelli di un coniglio di 20 giorni: essi mi hanno semplicemente servito a formarmi un criterio generale sulla ricchezza in forme cariocinetiche de' diversi organi e più che in via assoluta in relazione l'uno con l'altro: ciò all'unico scopo di avere un dato qualsiasi di partenza per potere col maggior rigore di metodo condurre studio nell'individuo adulto. Di essi non sarà quindi più orso in avvenire: verrà invece soventi volte fatta mene di un coniglio N. 4 e un coniglio N. 5: si tratta di due mine, delle quali, per ragioni di cui sarà ampiamente detto

in seguito, sono stati esaminati soltanto alcuni organi; per adesso basti conoscerne le solite caratteristiche generali:

Coniglio N. 4, femmina. Età: un anno e mezzo compiuto. Peso: K. 2,450.

Coniglio N. 5, femmina. Età: un anno e mezzo circa. Peso K. 2,755.

**Mezzi di esame.**

Sarò breve per quel che concerne i mezzi di esame, non essendomi io servito che di quelli già comunemente conosciuti nella scienza. Prevalentemente ho adoprato l'alcool come mezzo di fissazione e di indurimento, seguendo tutte quelle norme che generalmente sono indicate per ottenere da questo liquido, sopratutto per ciò che riguarda la sua qualità di mezzo fissativo, i migliori resultati. I pezzi sono sempre stati inclusi in paraffina e le sezioni sono state fatte ora col microtomo di Katsch ora con quello di Jung o di Becker; il loro spessore, sebbene debba essere stato ne' singoli casi modificato in relazione alla struttura propria de' diversi organi, ha in genere oscillato tra i 10 e i 15 μ, in modo cioè da aver quasi sempre sotto l'osservazione un solo strato di cellule epiteliali. Di rado e solo in casi speciali ho colorato le sezioni separatamente, una ad una: il più sovente le ho incollate sul vetrino coprioggetti, a tale scopo servendomi, con leggere modificazioni, del metodo descritto da Biondi nel suo lavoro sui canalicoli seminiferi (1): solo per le sezioni provenienti da organi trattati col liquido di Flemming o di Podwissosky, son ricorso all'incollamento coll'albumina, non avendomi dato in questi casi il metodo suddetto soddisfacenti risultati.

Come metodo di colorazione mi sono servito quasi sempre di quello proposto dal Prof. Bizzozero (2): liquido di Ehrlich

(1) *Archivio per le Scienze Mediche*, vol. X.

(2) Bizzozero e Vassale, « Sulla produzione e sulla rigenerazione fisiologica degli elementi glandulari » (*Archivio per le Scienze Mediche*, vol. XI, fasc. 2°, 1887).

(*Gentianaviolettanilinwasserlösung*), acido cromico e scolorazione nell'alcool ed olio di garofani; qualche volta (come consiglia il Prof. Bizzozero stesso) ho unito al trattamento con la soluzione cromica all'1 $^0/_{00}$, quello con la soluzione iodio-iodurata, quale si suole impiegare pel metodo di Gram. Ben di frequente, e specialmente come esame di controllo per quegli epitelii che contengono poche mitosi, ho adoprata la colorazione all'ematossilina, a ciò impiegando sia l'ematossilina fatta col metodo dallo stesso Prof. Bizzozero proposto per la colorazione delle figure cariocinetiche (1), sia l'ematossilina a lenta colorazione consigliata dal Flemming (2). In via eccezionale sono ricorso ad altri metodi: così ad esempio qualche volta ho colorato le sezioni con la safranina, decolorandole in una soluzione alcoolica allungata di acido picrico, come nel metodo proposto da Podwyssosky (3): altre volte ancora ho applicato interamente il metodo di questo autore, seguendolo in tutte le sue fasi.

Quando si è trattato di studiare epitelii rivestenti piccoli canali, io ho praticato delle sezioni trasversali comprendenti tutto lo spessore di questi: ho così fatto pel coledoco, il cistico, l'uretere, la tromba, il condotto deferente del testicolo e l'uretra maschile in tutte e tre le specie animali prese in esame. Nella cavia, data la loro piccolezza, ho pure praticato sezioni complete della trachea, dei bronchi e dell'esofago: di questi due ultimi anche nel coniglio. Per tutti gli altri organi ne ho presi de' frammenti rettangolari, di poco meno che un mezzo centimetro di larghezza per uno di lunghezza e traverso loro ho condotto le sezioni.

Se io adesso, entrando nello studio delle singole parti, mi limitassi a dire quante figure cariocinetiche ho potuto notare

---

(1) Bordoni-Uffreduzzi, « I microfiti nelle malattie da infezione », Torino, 1885.

(2) *Archiv für mikr. Anatomie,* Bd. XVI-XX.

(3) W. Podwyssosky, « Experimentelle Untersuchungen üb. die Rigeneration des Lebergewebes » (*Beiträg. zur path. Anat. und Physiol.*, Bd. I, 1886).

su di un dato numero di sezioni esaminate, ben difficile sarebbe pel lettore farsi un concetto anche approssimativo della loro relativa frequenza o rarità sia in riguardo ad ogni singolo organo, sia in relazione alla specie animale. È per questo che per ogni epitelio studiato e per ogni animale mi sono dato cura di misurare la lunghezza della superficie epiteliale passata in esame: ciò ho fatto misurando esattamente il perimetro (relativamente la lunghezza) di una sezione e moltiplicando il valore così ottenuto pel numero di sezioni esaminate. Si comprende facilmente come per tal maniera io non abbia potuto ottenere che de' valori approssimativi, poichè non ogni sezione presenta esattamente la medesima superficie epiteliale, sopratutto quando nella mucosa esistono, come è di regola, numerose ripiegature. Non ostante, per quanto approssimativi, credo che i resultati così ottenuti possano bastare allo scopo, cui debbono servire.

## Bibliografia.

Pochi sono i lavori che possediamo sull'argomento che ci occupa e tutti riguardano soltanto l'uno o l'altro de' diversi epitelii che abbiamo preso a studiare. In ordine cronologico il primo lavoro è quello del Drasch (1), che instituì delle ricerche sull'epitelio della trachea senza trovarvi figure cariocinetiche: obiettatogli dal Flemming di non aver scrupolosamente seguìto il metodo da questi proposto, Drasch riprese il suo studio, ma i risultati finali di poco differirono da quelli ottenuti in precedenza: nelle sezioni egli non trovò mai mitosi: potè solo constatarne qualcuna in preparati fatti per dilacerazione: ne concluse che l'epitelio tracheale dell'individuo adulto non andava soggetto a rigenerazione. Per inspirazione di Flemming intraprese allora il Bockendahl (2)

(1) LXXX Bd. d. *Sitzungsber der k. Akademie d. Wissenschaft.* III Abth. Oct. Heft. Iahrg. 1879.

(2) « Ueber die Regeneration des Trachealepithels » (*Archiv für mikrosk. Anatomie,* Bd. 24, 1885. Seiten 361-370).

uno studio speciale su questo argomento e riuscì a constatare in modo irrefutabile il fenomeno della scissione nucleare indiretta nell'epitelio tracheale di diverse specie animali, in individui giunti al loro completo sviluppo organico. Bockendahl ha esaminato 8 trachee di cane, una di gatto e due di cavia; di più ha esaminato due pezzi di trachea umana presi dal cadavere due ore dopo morte: in tutte trovò mitosi, ora più, ora meno abbondanti, in generale però in quantità molto scarsa, onde ne concluse che l'epitelio tracheale va soggetto bensì ad una continua usura, ma ad un'usura contenuta entro limiti molti ristretti. Oltre l'epitelio tracheale anche altri epitellii sono stati presi in esame sotto il punto di vista che ci occupa. Flemming (1) infatti ha studiato l'epitelio cutaneo, quello che riveste la cavità orale, l'epitelio dell'intestino e delle tube faloppiane, sempre in individui adulti. Per quel che riguarda la pelle egli trovò numerose forme cariocinetiche, disposte il più di solito a gruppi, negli strati profondi del reticolo malpighiano: nella cavità boccale trovò pure attivissima la proliferazione cellulare, più attiva anche che nella pelle stessa e le mitosi le riscontrò pressochè unicamente giacenti negli ultimi due o tre strati cellulari dell'epitelio pavimentoso orale. Nell'intestino è assai più lento, secondo Flemming, il lavoro di riproduzione cellulare in confronto agli organi testè citati e le mitosi giacciono di solito alla base de' villi e delle pieghe, intorno allo sbocco delle glandule di Lieberkühn. Numerose le mitosi trovò pure Flemming nella tuba falloppiana, più numerose presso gli animali adulti che presso i giovani. Per terminare piacemi ancora di citare un lavoro dell'Erberth (2), in cui si parla incidentalmente della rigenerazione dell'epitelio esofageo, epitelio in cui Erberth avrebbe notato abbondantissime le forme cariocinetiche.

---

(1) « Ueber die Regenerat. verschiedener Epithelien durch mitotische Zelltheilung » (*Arch. für mikrosk. Anatomie*, B. 24, 1885. Seiten 371-398).
(2) « Ueber Kern-und Zelltheilung. » (*Virchow's Archiv*, 1867, Bd. 67, . 523).

### Resultati delle ricerche.

Mi è sembrato opportuno nell'esporre questi resultati di riunirli in una specie di quadro sinottico, dall'esame del quale fosse possibile, a colpo d'occhio, afferrare quelle particolarità che da questo studio più emergono e farsi contemporaneamente di esse un giusto ed esatto concetto. Nelle diverse colonne di questo quadro si troveranno notati, oltre il nome dell'organo e dell'animale, cui i resultati controsegnati si riferiscono,

1° il numero di millimetri e frazioni di millimetro di epitelio passato per ogni singolo caso in esame: *misura di lunghezza;*

2° il numero di $mm^2$ e loro frazione, cui corrisponde la superficie epiteliale studiata: *misura di superficie*. Questa è stata ottenuta dalla prima, moltiplicata per lo spessose della sezione, spessore cui ho dato un valore medio di 12μ per non complicare di troppo i calcoli (1);

3° il rapporto tra lunghezza epiteliale e numero di mitosi, in altri termini, ogni quanti mm. e frazioni di mm. di epitelio si riscontra una cariocinesi;

4° il rapporto tra superficie epiteliale e numero di mitosi, cssia quante mitosi sono contenute in un $mm^2$ di epitelio;

(1) Io potevo scegliere, per avere la misura di superficie, tra due elementi, l'altezza dello strato epiteliale e il suo spessore: moltiplicando per l'altezza la lunghezza epiteliale, il valore ottenuto rappresenterebbe la superficie occupata da tutto l'epitelio, quando si distendessero le sezioni esaminate l'una accanto all'altra: invece il valore che si ottiene moltiplicando la lunghezza per lo spessore, rappresenta la superficie che avrebbe la faccia epiteliale quando tutte le sezioni fossero poste l'una sopra l'altra quasi a ricomporre il frammento d'organo da cui derivano. Ora quando noi diciamo un $mm^2$ d'epitelio, intendiamo significare appunto quella quantità di epitelio, che è, per così dire, inscritta nell'area di un $mm^2$ disegnato sulla faccia epiteliale dell'organo, cui l'epitelio stesso appartiene; era quindi logico che io scegliessi come fattore del prodotto « superficie » lo spessore della sezione e non l'altezza epiteliale. Questo ho voluto avvertire a scanso di ogni possibile equivoco.

5° il rapporto tra il numero delle sezioni circolari complete esaminate e il numero delle mitosi trovate. Si comprende bene come questo rapporto non possa essere espresso che nei casi in cui si è esaminato un dato organo, praticandone delle sezioni che comprendessero trasversalmente tutto il suo spessore. Ho creduto opportuno aggiungere questo rapporto sia perchè praticamente più utile per chi voglia in seguito prendere questi dati come punti di partenza o di confronto per altri studii, sia perchè serve in certo modo di controllo alle altre cifre, che per essere ottenute in via di larga approssimazione, possono qualche volta discostarsi dal vero, più di quello che sarebbe desiderabile.

In questa tavola verrà fatto di notare come per alcuni organi manchi il resultato dello studio relativo a qualcuno degli 8 animali presi in esame; così, ad esempio, non è riportato in essa quel che si riferisce allo studio del coledoco nel cane 2°, del cistico in questo stesso cane, nella cavia 1ª e nel coniglio 2°, del condotto deferente del testicolo nel cane 1°, dell'uretra nella cavia 2ª. Non è a credere perciò che tali organi non siano stati studiati; tutti sono stati sottoposti ad esame, se se ne eccettua il cistico della cavia 1ª, andato disgraziatamente perduto. Del perchè io non abbia creduto opportuno far figurare i dati forniti dallo studio di detti organi in questa tavola, dirò ampiamente in seguito; per ora mi basti averne giustificata l'assenza.

A questo quadro io farò seguire per ogni organo l'esposizione di quelle particolarità che più mi sono parse degne di nota nello studio loro, illustrandole ancora con qualche figura schematica.

| Organo | Animale studiato | Epitelio esaminato | | Reperto | | Rapporto tra numero di sezioni circolari complete e numero di mitosi | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | in lunghezza mm. | in superficie mm² | si trova una mitosi ogni mm. | un mm² contiene mitosi | per sezioni | mitosi |
| Esofago | Cavia 1ª | 234.000 | 2.808 000 | 0.459 | 175 | 1 | 17 |
| | » 2ª | 194.292 | 2.331 504 | 1.022 | 81 | 1 | 7 |
| | Coniglio 1° | 238.800 | 2.865 600 | 0.796 | 104 | 1 | 25 |
| | » 2° | 271.704 | 3.260 448 | 1.113 | 75 | 1 | 20 |
| | » 3° | 168.070 | 2.016 840 | 0.378 | 220 | — | 45 |
| | Cane 1° | 76.230 | 0.914 760 | 0.953 | 86 | — | — |
| | » 2° | 87.466 | 1.049 592 | 1.005 | 83 | — | — |
| | » 3° | 85.140 | 1.021 680 | 0.303 | 275 | — | — |
| Trachea | Cavia 1ª | 1214.208 | 14.570 496 | 31.953 | 2.6 | 5 | 1 |
| | » 2ª | 291.020 | 3.492 240 | 32.355 | 2.5 | 5 | 1 |
| | Coniglio 1° | 906.840 | 6.130 080 | 53.343 | 1.6 | 7 | 1 |
| | » 2° | 438.075 | 5.256 900 | 20.860 | 4 | — | — |
| | » 3° | 272.448 | 3.269 376 | 17.028 | 5 | 2 | 1 |
| | Cane 1° | 263.835 | 3.165 660 | 4.885 | 17 | — | — |
| | » 2° | 207.009 | 2.484 108 | 7.139 | 11.6 | — | — |
| | » 3° | 328.185 | 3.938 220 | 10.255 | 8 | — | — |
| Bronchi | Cavia 1ª | 577.880 | 6.934 560 | 15.618 | 5.3 | 5 | 1 |
| | » 2ª | 235.000 | 2.820 000 | 26.110 | 3 | 6 | 1 |
| | Coniglio 1° | 258.701 | 3.104 412 | 9.950 | 8.3 | — | — |
| | » 2° | 769.450 | 9.233 400 | 51.296 | 1.6 | — | — |
| | » 3° | 361.578 | 4.338 936 | 27.813 | 3 | — | — |
| | Cane 1° | 598.950 | 7.187 400 | 99.825 | 0.8 | — | — |
| | » 2° | 348.480 | 4.180 800 | 87.120 | 0.9 | — | — |
| | » 3° | 534.600 | 6.415 200 | 33.412 | 2.5 | — | — |
| Coledoco | Cavia 1ª | 119.340 | 1.433 080 | 1.591 | 52.4 | 2 | 5 |
| | » 2ª | 58.975 | 0.707 700 | 1.179 | 70.7 | 1 | 2 |
| | Coniglio 1° | 661.168 | 7.934 916 | 36.731 | 2.2 | 7 | 1 |
| | » 2° | 248.688 | 2.984 276 | 49.707 | 1.7 | 16 | 1 |
| | » 3° | 283.752 | 3.405 024 | 9.153 | 9.1 | 2 | 1 |
| | Cane 1° | 335.700 | 4.028 400 | 22.380 | 3.7 | 4 | 1 |
| | » 2° | 254.100 | 3.049 200 | 25.410 | 3.2 | 3 | 1 |
| Cistico | Cavia 2ª | 67.040 | 0.804 480 | 1.081 | 77.1 | 2 | 3 |
| | Coniglio 1° | 288.434 | 3.461 208 | 32.048 | 2.6 | 6 | 1 |
| | » 3° | 143.992 | 1.727 904 | 17.999 | 4.6 | 10 | 1 |
| | Cane 1° | 248.640 | 2.983 680 | 22.422 | 3.7 | 7 | 1 |
| | » 3° | 877.734 | 10.502 808 | 87.773 | 1 | 30 | 1 |

| Organo | Animale studiato | Epitelio esaminato in lunghezza mm. | Epitelio esaminato in superficie mm² | Reperto: si trova una mitosi ogni mm. | Reperto: un mm² contiene mitosi | Rapporto tra numero di sezioni circolari complete e numero di mitosi: per sezioni | Rapporto: mitosi |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tromba falloppiana | Cavia 1ª | 287.100 | 3.450 000 | 28.510 | 2.9 | 25 | 1 |
| | Coniglio 1° | 320.600 | 3.847 200 | 12.824 | 6.5 | 4 | 1 |
| | » 2° | 375.744 | 4.508 928 | 23.484 | 3.5 | 7 | 1 |
| | Cane 2° | 630.633 | 7.567 596 | 12.870 | 6.4 | 2 | 1 |
| Condotto deferente del testicolo | Cavia 2ª | 270.648 | 3.247 776 | 18.043 | 4.6 | 7 | 1 |
| | Coniglio 3° | 517.000 | 6.214 000 | 27.210 | 3 | 8 | 1 |
| | Cane 3° | 514.800 | 6.177 600 | 64.350 | 1.3 | 6 | 1 |
| Vagina | Cavia 1ª | 190.080 | 2.280 960 | 0.141 | 587 | — | — |
| | Coniglio 4° | 434.312 | 5.247 744 | 17.372 | 4.7 | — | — |
| | » 5° | 489.076 | 5.868 864 | 34.933 | 2.4 | — | — |
| | Cane 2° | 92.580 | 1.110 960 | 3.508 | 22.5 | — | — |
| Uretere | Cavia 1ª | 177.975 | 2.113 700 | 3.559 | 23.6 | 3 | 2 |
| | » 2ª | 90.048 | 1.080 576 | 15.008 | 5.5 | 10 | 1 |
| | Coniglio 1° | 263.952 | 3.167 424 | 20.304 | 4.1 | 8 | 1 |
| | » 2° | 866.100 | 10.393 200 | 144.350 | 0.6 | 50 | 1 |
| | » 3° | 340.707 | 4.088 844 | 26.209 | 3.2 | 12 | 1 |
| | Cane 1° | 317.944 | 3.815 328 | 10.598 | 7.8 | 3 | 1 |
| | » 2° | 633.600 | 7.603 200 | 25.344 | 3.4 | 5 | 1 |
| | » 3° | 198.203 | 2.378 436 | 15.246 | 5.4 | 7 | 1 |
| Vescica | Cavia 1ª | 337.392 | 4.048 704 | 1.657 | 48.9 | — | — |
| | » 2ª | 82.368 | 0.988 416 | 2.492 | 33.4 | — | — |
| | Coniglio 1° | 1190.000 | 14.280 000 | 70.000 | 1.1 | — | — |
| | » 2° | 1464.408 | 17.572 896 | 366.102 | 0.2 | — | — |
| | » 3° | 903.474 | 10.841 668 | 129.068 | 0.7 | — | — |
| | Cane 1° | 341.055 | 4.092 660 | 28.421 | 2.9 | — | — |
| | » 2° | 584.724 | 7.016 688 | 97.454 | 0.8 | — | — |
| | » 3° | 813.483 | 9.761 796 | 47.851 | 1.7 | — | — |
| maschile | Coniglio 3° | 532.745 | 6.392 940 | 8.324 | 10 | 3 | 2 |
| | Cane 1° | 405.900 | 4.870 800 | 27.060 | 3 | 3 | 1 |
| | » 3° | 196.856 | 2.362 272 | 28.122 | 3 | — | — |
| femminile | Cavia 1ª | 193.669 | 2.324 028 | 3.724 | 22.3 | 3 | 2 |
| | Coniglio 1° | 356.400 | 4.276 800 | 35.640 | 2.3 | — | — |
| | » 2° | 448.668 | 5.384 016 | 34.513 | 2.4 | 3 | 1 |
| | Cane 2° | 213.360 | 2.362 272 | 30.480 | 2.7 | — | — |

## ESOFAGO.

*Epitelio pavimentoso stratificato in tutte e tre le specie animali.* — Le mitosi si trovano pressochè costantemente negli strati profondi dell'epitelio: predominano nello strato basale, ma se ne trovano pure numerose nei due o tre strati cellulari sovrapposti: a partire però dalla metà circa dell'altezza epiteliale, andando verso la superficie libera, non ho mai incontrato forme cariocinetiche, ad eccezione di una volta, in cui un gomitolo risiedeva appena uno o due strati più sotto della superficie libera dell'epitelio: ciò nella cavia n. 2. La forma più comune ad osservarsi è il gomitolo; seguono con pari frequenza la piastra equatoriale e il doppio astro, mentre le altre forme sono molto rare. Quanto alla direzione dell'asse maggiore della cellula in mitosi (1), più di frequente esso è perpendicolare alla superficie libera dell'epitelio, non di rado è obliquo, meno spesso trasversale. È pur da notarsi una certa tendenza (per quanto non soverchiamente accentuata, come in altri epitelii) delle mitosi a raggrupparsi in certi dati punti a preferenza di altri: merita menzione anche il fatto che spesso accanto ad una sezione che contiene un dato numero di mitosi, se ne trovi un'altra, di eguale lunghezza, che ne possiede tre e anche quattro volte tante o viceversa. Ad illu-

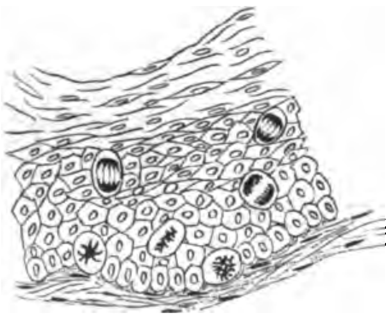


Fig. 1. — Epitelio dell'esofago di cane.

(1) Per asse maggiore della cellula in mitosi io ho inteso di significare l'asse che come tale realmente si presenta all'osservazione diretta della cellula nella posizione sotto cui si presenta all'esame microscopico; non è quindi a confondersi con l'asse del fuso acromatico, che dirige il movimento generale della cariocinesi.

strazione di queste mie osservazioni riporto, come del resto farò per ogni organo, un esempio tolto dalle mie note di studio.

**Esempio. — *Esofago del cane* 3ª. Su 4 sezioni si contengono 115 mitosi, così distribuite: 77 nello strato basale, 23 in quello immediatamente sovrastante, che per brevità dirò « soprabasale » e le rimanenti 15 negli strati ad essi sovrapposti, che complessivamente denominerò « strati medii ». Tra le 77 mitosi dello strato basale si notano: 10 gomitoli, 23 doppi astri, di cui 11 con asse diretto trasversalmente, 7 verticalmente e 5 obliquamente, e 40 piastre, di cui 34 verticali e 6 oblique; vi si riscontrano inoltre 4 doppii gomitoli, di cui due ad asse verticale e due ad asse trasversalmente diretto. Appartengono allo strato soprabasale 8 gomitoli, 8 doppii astri (4 verticali e 4 obliqui) e 6 piastre (3 verticali e 3 oblique), nonchè una corona. Finalmente le 15 mitosi degli strati medii si decompongono in 4 gomitoli, 4 doppii astri, 2 trasversali e 2 verticali, e 7 piastre, di cui una trasversale, 3 verticali e 3 oblique. In riassunto 22 gomitoli, 35 doppii astri, 53 piastre, 4 doppii gomitoli e una corona.**

## TRACHEA.

*Epitelio stratificato vibratile in tutte e tre le specie animali.* — In tutti gli strati cellulari di cui resulta questo epitelio composto si possono notare mitosi: esse prevalgono però di gran lunga nello strato basale, tra quelle cellule rotondeggianti dalle quali esso è formato: io però ne ho osservate delle evidentissime in cellule dello strato più superficiale, sia che realmente originino dagli elementi cellulari che questo stato compóngono, sia che provengano (come sembra più probabile) da cellule degli strati inferiori che si sono spostate, durante il movimento riproduttivo, verso l'alto. La tendenza delle mitosi al raggruppamento è in questo epitelio evidentissima, e questo non lo deduco soltanto dall'aver trovato spessissimo diverse mitosi in una sezione per poi passare in rivista molte altre che ne erano completamente prive, ma sopratutto dall'osservazione che allorquando in una sezione si trovano diverse mitosi esse stanno ravvicinate l'una all'altra, occupando

della sezione stessa un certo tratto e rimanendone tutto il resto affatto sprovvisto. L'asse delle mitosi è vario, il più spesso perpendicolare alla mucosa, ma non di rado se ne trovano con l'asse obliquo ed anche trasverso. Per quel che riguarda la distribuzione numerica delle forme cariocinetiche, ora ho trovato prevalere la piastra su tutte le altre, ora invece il gomitolo, qualche volta il doppio astro: nelle altre forme di passaggio tra queste più spiccate mi è avvenuto pur qui di imbattermi qualche volta, ma esse sono di fronte alle altre in ben scarso numero.

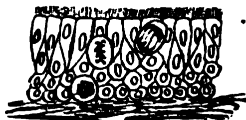


Fig. 2. — Epitelio della trachea di coniglio.

Esempio I. — *Coniglio* 3°. Su 32 sezioni si trovano 16 mitosi: giacciono tutte nello strato basale e sono così ripartite: 7 doppii astri, di cui 5 trasversali e 2 verticali, 6 gomitoli e 3 piastre, di cui due verticalmente dirette e una obliqua.

Esempio II. — *Cane* 3°. Su 65 sezioni si trovano 32 mitosi. Nello strato basale stanno: 11 gomitoli, 7 doppii astri (3 verticali, uno trasversale e 3 obliqui), 3 piastre verticali e una corona: in tutto 22 mitosi. Le altre 10 giacciono nello strato soprabasale e risultano di 3 gomitoli, 4 doppii astri, 3 verticali e uno obliquo, 2 piastre verticali e una doppia corona ad asse trasversale. In riassunto 14 gomitoli, 11 doppii astri, 5 piastre, una corona e una doppia corona. Queste 65 sezioni sono distribuite su 4 preparati: su di un primo stanno 18 sezioni e tra esse si notano solo 3 mitosi, di cui due in una medesima sezione, la terza nella sezione immediatamente susseguente (tagli in serie): su di un secondo preparato sono disposte 14 sezioni e contengono 14 mitosi: tra esse ve ne è una che contiene da sola 4 mitosi: un terzo preparato porta 22 sezioni e vi si trovano 11 mitosi, ed un quarto finalmente su 11 sezioni mostra 4 forme cariocinetiche.

## BRONCHI.

*Epitelio stratificato vibratile in tutte e tre le specie animali.* — Il mio esame fu portato unicamente sull'epitelio delle grosse diramazioni bronchiali, spesso sul bronco primitivo immediatamente sopra la sua prima biforcazione: a questo

punto i bronchi presentano un epitelio perfettamente identico per struttura a quello tracheale, onde quanto a proposito di questo è stato poco sopra detto può ripetersi qui. Mi limito quindi a riportare qualche esempio.

ESEMPIO I. — *Coniglio* 3°. 42 sezioni contengono 13 mitosi e cioè 3 gomitoli, 9 doppii astri e una piastra. Nello strato basale si trovano: 3 doppii astri a direzione trasversale, 2 gomitoli e una piastra obliqua: in quello soprabasale due doppi astri obliqui e un gomitolo: nello strato superficiale, 3 doppii astri trasversalmente diretti e 1 ad asse obliquo.

ESEMPIO II. — *Cane* 3°. Su 100 sezioni, contenenti 16 mitosi, si hanno 10 gomitoli, 2 doppii astri, 3 piastre e 1 doppio gomitolo. Allo strato basale appartengono 9 gomitoli, 2 doppii astri trasversali e 2 piastre pure trasversali. Dello strato soprabasale fan parte le rimanenti tre forme mitotiche e cioè un gomitolo, una piastra obliquamente diretta e un doppio gomitolo ad asse verticale.

A proposito dell'epitelio delle grosse vie aeree ho notato un fatto curioso: mentre nella cavia il doppio astro è una forma rarissima, predominando invece il gomitolo, nel coniglio all'inversa è il doppio astro la forma che si incontra più di frequente, laddove il gomitolo è molto scarso.

## COLEDOCO.

*Epitelio cilindrico semplice in tutte e tre le specie animali.* — Trattandosi di un epitelio ad un solo strato, non ho da dire che della forma cariocinetica predominante e della direzione dell'asse della mitosi. A proposito del primo fatto ho pur qui notato predominare la forma gomitolo: vengono in seguito la piastra e il doppio astro, or con predominio dell'una ora dell'altro. Quanto poi alla direzione dell'asse della cellula in mitosi è facile poter notare tutte e tre le direzioni, perpendicolare, trasversale e obliqua:

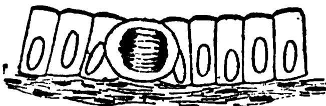


Fig. 3. — Epitelio del coledoco di cane.

i doppii astri però li ho riscontrati con costanza quasi assoluta

disposti con l'asse maggiore parallelo alla superficie mucosa a differenza di quanto di solito si nota negli altri epitelii a proposito di questa figura.

Esempio. — *Coniglio* 3°. Su 63 sezioni si trovano 31 mitosi e cioè 16 gomitoli, 8 doppi astri, di cui *sette* trasversali e uno obliquo, 6 piastre, cinque verticali e una obliqua ed una corona.

## CISTICO.

*Epitelio cilindrico semplice in tutte e tre le specie animali.* — L'epitelio di questo canale non essendo che una continuazione di quello del coledoco, quanto è stato poco sopra notato a proposito di questo si può qui ripetere in tutte le sue particolarità; mi dispenso anche per la medesima ragione dal riportare degli esempi.

## TROMBA DEL FALOPPIO.

*Epitelio cilindrico vibratile in tutte e tre le specie animali.* — Anche qui trattandosi di un epitelio ad un solo strato di cellule, dirò soltanto poche cose sulla direzione dell'asse delle mitosi e sulla prevalenza della figura cariocinetica. Quanto al primo fatto, sebbene a cagione delle numerose ripiegature che forma la mucosa, non sempre sia agevole stabilirlo con sicurezza, pure mi è parso poter rilevare che l'asse della mitosi preferentemente è diretto in modo perpendicolare alla superficie mucosa. Sulla prevalenza poi delle figure cariocinetiche, non posso che ripetere quello che ho già più volte detto a proposito di altri epitelii: il gomitolo prima, la piastra ed il doppio astro poi sono le figure nelle quali più di sovente incontra di imbattersi. Che in questo epitelio poi esista una certa tendenza delle mitosi al raggruppamento, parmi possa inferirsi dal fatto, nettamente osservato in tutte e tre le specie animali, che non di rado avviene di passare in rivista molte



Fig. 4. — Epitelio della tuba ovarica del cane.

sezioni senza trovare forme cariocinetiche per poi incontrarsi in una che ne contiene da sola diverse.

ESEMPIO. — *Cane* 2°. Su 40 sezioni si contengono 20 mitosi, di cui 12 sono gomitoli, 4 piastre (3 verticalmente ed 1 obliquamente diretta) e 4 doppi astri, di cui 2 affettano una direzione verticale e 2 trasversale. Molte sezioni non hanno mitosi, molte altre ne contengono una sola, ma ve ne sono alcune che ne presentano 2 ed una perfino 4.

Flemming (1) dice di aver trovato in questo epitelio abbondantissime le forme cariocinetiche e più abbondanti negli individui adulti che nei giovani: a me non è occorso altrettanto, come è facile rilevare dai dati suesposti. A cosa possa tenere questa differenza di resultati non saprei dire: gli animali da me studiati non erano nè in periodo di amore, nè gravidi, nè di poco sgravati; non so in quali condizioni si trovassero quelli del Flemming: egli dice soltanto di aver sottoposto ad esame due animali vecchi, uno a mezza crescenza ed uno adulto. Per esser più sicuro ancora de' miei resultati ho esaminato anche la tuba di una quarta coniglia, seguendo interamente il metodo di fissazione e colorazione dal Flemming stesso proposto, ma non ho trovato differenze apprezzabili con quanto avevo già notato negli altri animali studiati. E neppure per quel che concerne le differenze tra individui giovani ed adulti si trovano i resultati miei in accordo con quelli di questo autore. Infatti, per parlare il linguaggio delle cifre, ecco quanto ho trovato nella tuba di una cavia di 10 giorni, in quello di una di 100 giorni e nella tuba di una coniglia di 20.

*Cavia di* 10 *giorni* — 1 mitosi ogni mm. 2.448 di epitelio. Per mm² 33.5 mitosi. Ogni 4 sezioni circolari 1 mitosi.

*Cavia di* 100 *giorni* — 1 mitosi ogni mm. 30.044. Per mm², 2.7 nitosi. Ogni 29 sezioni 1 mitosi.

*Coniglio di* 20 *giorni* — 1 mitosi ogni mm. 3.405. Per mm², 24.4 itosi. Ogni 3 sezioni 1 mitosi.

(1) Loc. cit.

Se si confrontano questi resultati con quelli riportati nella precedente tabella, si vede come negli individui giovani il movimento rigenerativo riveli nell'epitelio della tuba una maggiore attività che non negli individui giunti a completo sviluppo. — Delle differenze tra i resultati miei e quelli del Flemming una ragione certo deve esistere, ma credo che essa non possa interamente afferrarsi se non sottoponendo ad un esame accurato un numero ragguardevole di animali, di specie diversa, di diversa età e sopratutto in condizioni diverse di funzione sessuale.

## CONDOTTO DEFERENTE DEL TESTICOLO.

*Epitelio cilindrico semplice in tutte e tre le specie animali.* — La disposizione delle ripiegature mucose è in questo condotto così complicata (sopratutto nel cane), che è ben difficile, spesso impossibile, poter stabilire con esattezza la direzione precisa dell'asse di una mitosi; infatti o queste si trovano (il che è il fatto più frequente ad osservarsi) nel mezzo di un isolotto cellulare, prodotto dalla sezione a fior di superficie di una ripiegatura trasversale, e in queste condizioni non vi è dato di orientazione possibile; oppure per la obliquità molto pronunziata con cui la sezione ha incontrato una piega della mucosa, si hanno non più uno, ma diversi strati cellulari sovrapposti e qui pure non è facile poter dire con sicurezza qual direzione affetti l'asse maggiore della cellula in cariocinesi: per queste ragioni io non mi sento affatto autorizzato ad esprimere su questo punto un opinione qualsiasi, non potendo essa avere il suffragio del fatto constato. Povero com'esso è questo epitelio in forme cariocinetiche, vi è anche poco da dire con sicurezza sulla prevalenza di forma delle mitosi; meglio anche a questo proposito non formulare alcuna asserzione. Non ostante però la povertà in forme cariocinetiche, la



Fig. 5. — Epitelio del condotto deferente del testicolo di coniglio.

tendenza al raggruppamento si nota assai sviluppata in questo epitelio. Meglio di tutto varrà a convincerne un

Esempio. — *Cane* 3°. Su 50 sezioni 8 mitosi, così ripartite: 5 gomitoli, 2 doppi astri e una piastra. In una sezione si riscontrano un doppio astro e un gomitolo in uno stesso isolotto cellulare: nella sezione successiva (tagli in serie), si nota pressochè nello stesso punto un doppio astro.

## VAGINA.

*Epitelio pavimentoso nel cane e nel coniglio:* nella cavia stesso epitelio, ma con degenerazione mucosa delle cellule più superficiali.

Cade qui opportuno giustificare la sostituzione di due nuovi conigli, 4° e 5° ai soliti due, 1° e 2°: ciò è avvenuto in conseguenza del cattivo stato di conservazione in cui ho riscontrato all'esame trovarsi l'epitelio vaginale preso da questi due ultimi animali. Sebbene anche in questo, così mal conservato, io abbia potuto in una lunga serie di preparati intravedere qualche forma cariocinetica, ho creduto necessario studiare un epitelio ben conservato per pormi in condizione di perfetta eguaglianza di fronte agli altri epitelii ed alle altre specie animali: ho dovuto quindi ricorrere a due nuovi animali, i quali però e per età e per peso corporeo di poco differiscono dagli altri cui vengono sostituiti.


Fig. 6. — Epitelio vaginale della cavia.

Nell'esaminare le particolarità di questo epitelio bisogna fare una distinzione ben netta tra ciò che riguarda l'epitelio vaginale della cavia e quel che concerne quello delle altre specie animali. La vagina infatti della cavia si differenzia per la particolarità ·e lo strato più superficiale delle cellule ·l suo epitelio composto subiscono la de- enerazione mucosa. Per assicurarmi che esto fatto non era localizzato a qualche ırte soltanto del tubo vaginale, ma generale di tutta la su-

perficie dell'epitelio, ho studiato una vagina di cavia in tutta la sua lunghezza dall'orifizio uterino a quello vulvare ed ho trovato che la costituzione dell'epitelio si mantiene fondamentalmente la stessa in tutti i punti e che in tutti i punti lo strato più superficiale subisce la degenerazione mucosa. La quantità del muco che in tal maniera si produce deve essere a vero dire rilevante, poichè non ho incontrato epitelio in cui le forme cariocinetiche fossero così abbondantemente distribuite come in questo. Esse occupano tutti gli strati, ad eccezione, ben inteso, di quello più superficiale in via di degenerazione mucosa, ma non saprei dire con certezza in quale sono più abbondanti; tutte le forme di mitosi si possono riscontrare con facilità, ma prevalgono qui pure le solite tre, tante volte nominate. Quanto all'asse della cellula in cariocinesi esso è di prevalenza verticale, ma se ne trovano anche molte, come è facile comprenderlo in tanta abbondanza di mitosi, che sono obliquamente o trasversalmente dirette.

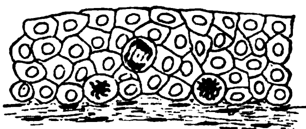


Fig. 7. — Epitelio vaginale del coniglio.

Per quel che riguarda poi la vagina delle altre specie animali mi limiterò a dire come lo strato in cui le mitosi si riscontrano con speciale prevalenza sia quello basale, come la forma predominante sia in genere il gomitolo o il doppio astro, mentre invece è molto scarsamente rappresentata la piastra equatoriale, ed infine come più di sovente l'asse della mitosi sia verticalmente diretto. Una vera e propria tendenza della mitosi al raggruppamento non oserei affermarla; se esiste, esiste certo in limiti molto ristretti.

Esempio I. — *Coniglio* 4°. Su 102 sezioni, 25 mitosi e cioè 13 gomitoli, 8 doppi astri, 3 piastre e 1 doppio gomitolo. — Strato basale: 8 gomitoli, 5 doppii astri, di cui 2 trasversali, 2 verticali ed 1 obliquo, 3 piastre, 2 trasversali e 1 obliqua e 1 doppio gomitolo con asse trasversalmente diretto. — Strato soprabasale: 3 gomitoli e 3 doppi astri, de' quali 2 in direzione trasversale e 1 verticale. — Strati medii: 2 gomitoli.

Esempio II. — *Coniglio* 5°. 138 sezioni contengono 14 mitosi così ripartite: 5 gomitoli, 6 doppii astri, 1 corona e 2 doppii gomitoli. Lo strato basale contiene: 5 gomitoli, 4 doppii astri, 2 trasversalmente e 2 obliquamente dirette, una corona e 2 doppii gomitoli in direzione trasversale. Nello strato soprabasale si notano 2 doppii astri, uno obliquo e uno verticale: nessuna mitosi negli altri strati.

## URETERE.

*Epitelio pavimentoso stratificato in tutte e tre le specie animali.* — Come in tutti gli epitelii composti, le mitosi non giacciono esclusivamente in un unico strato; la sede di predilezione varia co' diversi animali: in alcuni è, come sempre, lo strato basale, in altri invece quello soprabasale; negli strati superficiali le mitosi sono molto scarse, non ostante qua e là qualcuna se ne trova, sopratutto nello strato immediatamente sottostante a quello che delimita la superficie libera dell'epitelio.

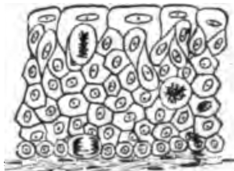


Fig. 8. — Epitelio dell'uretere del cane.

L'asse della mitosi è molto vario e non saprei dire con certezza se predomina nel fatto quello verticale o quello obliquo. Per ciò che è distribuzione delle forme cariocinetiche non è difficile anche qui notare come in una sezione o in alcune sezioni che si seguono in serie, si contenga un certo numero di mitosi, mentre poi è necessario passarne in rivista ancora un gran numero prima di incontrarne altre. Data però la scarsezza con cui sono generalmente in questo epitelio distribuite le mitosi stesse, non è possibile di notare una tendenza ben netta di esse all'aggruppamento in dati punti della superficie epiteliale. Quanto alle figure cariocinetiche che più di frequente si incontrano, troviamo anche qui per primo il gomitolo, poi il doppio astro, infine la piastra.

Esempio I. — *Cane* 1°. Su 30 mitosi, contenute in 88 sezioni, hanno 15 gomitoli, 10 doppii astri e 5 piastre equatoriali. Lo

strato basale contiene 3 gomitoli, 2 piastre verticali e 3 doppii astri, 1 verticale, 1 trasversale e 1 obliquo: in tutto 8 mitosi. Quello soprabasale ne contiene 12, cioè: 7 gomitoli e 5 doppii astri, 1 trasversalmente, 3 obliquamente e 1 verticalmente diretto. Agli strati medii appartengono 8 mitosi, 3 gomitoli, 3 piastre, una verticale e 2 oblique e 2 doppii astri, 1 obliquo e 1 trasversale. Infine nello strato superficiale si notano 2 forme cariocinetiche, entrambe gomitoli.

Esempio II. — *Coniglio* 3°. Su 159 sezioni si hanno 13 mitosi, di cui 5 sono gomitoli, 4 piastre, 2 doppii astri e 2 corone: di esse 11 fan parte dello strato basale e cioè: 5 gomitoli, 2 doppii astri trasversalmente diretti, 2 piastre, una verticale e una obliqua e 2 corone: le altre due appartengono allo strato soprabasale e sono 2 piastre, una in direzione verticale, l'altra trasversale.

## VESCICA.

*Epitelio pavimentoso stratificato in tutte e tre le specie animali.* — Le mitosi giacciono ora, in alcuni casi, con distintissima prevalenza nello strato basale, ora, in altri, negli strati medii; qualche volta se ne trovano anche di superficiali. L'asse loro di preferenza è normale alla superficie mucosa, ma non è raro notarlo obliquo e anche perfettamente parallelo. Per quel che riguarda la preferenza di una forma cariocinetica sull'altra, prevale ora il gomitolo, ora la piastra o il doppio astro e ciò a seconda più che della specie animale, del tratto di epitelio che si esamina. La tendenza all'aggruppamento mi è sembrata in questo epitelio poco accentuata.

Esempio I. — *Cavia* 2ª. Su 8 sezioni si riscontrano 33 mitosi e cioè 19 gomitoli, 7 piastre, 6 doppii astri e 1 corona: di esse 32 sono contenute nello strato basale e sono: 19 gomitoli, 7 piastre, di cui 5 perpendicolari, 2 trasversali e 1 obliqua, 5 doppii astri, 1 perpendicolare, 2 trasversali e 2 obliqui ed una corona. L'altra mitosi, un doppio astro ad asse perpendicolare, risiede nello strato soprabasale.

Esempio II. — *Cane* 3°. Su 99 sezioni 17 mitosi, cioè 6 gomitoli, 6 piastre e 5 doppi astri. Strato basale: 3 gomitoli, 1 piastra ver-

ticale, un doppio astro trasverso. Strati medii: 2 gomitoli, 2 piastre trasversali e 2 doppii astri verticali. Strato superficiale: 1 gomitolo, 3 piastre verticali e 2 doppii astri, uno trasversale e uno verticale.

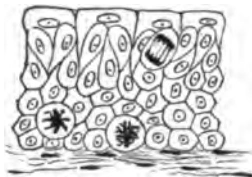


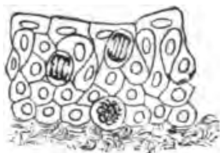
Fig. 9. — Epitelio vescicale della cavia.

La grande rarità delle forme cariocinetiche nell'epitelio vescicale del coniglio è un fatto che ha colpito la mia attenzione e prima di riportare i risultati dell'esame di ques'organo per ciò che concerne questa specie animale, ho voluto convincermi che le cose stavano in realtà come dai resultati dello studio apparivano. Per ciò non soltanto ho passato in esame un numero grandissimo di sezioni, non solo ho preso le sezioni da punti differenti della superficie epiteliale, non solo infine ho usato de' più svariati metodi di colorazione, ma ho ricercato ancora la vescica di un quarto coniglio per esser del fatto stesso anche più sicuro ed in essa pure ho trovato di poco differire da quelli per gli altri conigli già ottenuti i resultati dell'esame. Sono quindi costretto a ritenere questa grande lentezza ne' fenomeni di rigenerazione come un fatto costante e non puramente accidentale.

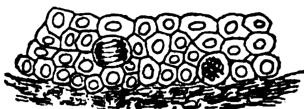
## URETRA.

*Epitelio pavimentoso stratificato in tutte e tre le specie animali.* — Nella tavola suesposta non ho riportato i resultati dello studio dell'uretra maschile della cavia per la ragione che non sapevo a qual parte del canale dovermi riferire. Ed infatti la mucosa dell'uretra maschile della cavia si presenta molto diversamente costituita a seconda del punto nel quale si considera; così nella sua prima porzione il canale uretrale è rivestito da una mucosa in cui gli otricoli glandulari sono talmente stipati tra loro, che all'epitelio di rivestimento non rimangono che quegli spazii minimi intercedenti tra uno sbocco glandulare e l'altro; nella porzione terminale invece si trova un epitelio pavimentoso stratificato senza più ombra di glan-

dole, come avviene in tutte le altre specie animali. I resultati relativi al numero di mitosi variano naturalmente secondo il punto che si prende in esame e così mentre nella prima porzione (che nello schema fondamentale di sua struttura non saprei ad altro meglio comparare che alla mucosa uterina) sono molto scarse le mitosi, perchè l'epitelio di rivestimento è ridotto alla sua minima espressione, nella seconda invece le mitosi sono estremamente abbondanti da contarsene fino a 20 e 25 per sezione circolare completa. Non sapendo quindi di quale di queste parti riportare i resultati dell'esame, ho preferito non considerarla nel quadro generale e parlarne invece minutamente a questo paragrafo. Nella femmina invece della cavia si nota un'uretra ad epitelio pavimentoso stratificato in nulla differente da quello delle altre specie animali.


Fig. 10. — Epitelio dell'uretra femminile di coniglio.

Per quel che riguarda le particolarità presentate allo studio dall'epitelio uretrale io ho notato i fatti seguenti. Le mitosi giacciono di preferenza nello strato basale, ma non sono rare negli altri anche in quello più superficiale: la direzione predominante dell'asse maggiore della mitosi è quella verticale: la figura più comune il gomitolo o il doppio astro. La tendenza delle mitosi a disporsi in gruppi è in questo epitelio molto spiccata, come può vedersi dagli esempi che riporto.


Fig. 11. — Epitelio dell'uretra maschile del cane.

Esempio I. — *Coniglio* 3°. Su 47 sezioni si contengono 64 mitosi e cioè 39 gomitoli, 13 doppii astri, 10 piastre e 2 corone. Lo strato basale ha 47 mitosi così distribuite: 26 gomitoli, 12 doppii astri, di cui 6 trasversali, 5 verticali e 1 obliquo, 7 piastre, 3 verticali, 3 oblique, 1 trasversale e 2 corone. Lo strato soprabasale ne ha 7, 6 gomitoli e 1 piastra obliqua. Negli strati medii se ne contano pure 7: 5 gomitoli, 1 doppio astro obliquo e 1 piastra trasversale. Finalmente nello strato superficiale se ne trovano 3, 2 gomitoli e

1 piastra trasversale. Su 47 sezioni 18 non contengono mitosi, 14 ne contengono una, 7 due, 3 tre, 3 quattro, 1 sette ed 1 otto: in queste ultime si nota che le mitosi si trovano molto vicine l'una all'altra in un dato spazio.

ESEMPIO II. — *Coniglio* 2°. Su 44 sezioni 13 mitosi, di cui 7 gomitoli, 4 doppii astri e 2 piastre. Nello strato basale se ne contano 12 e cioè 6 gomitoli, 4 doppii astri, di cui 3 trasversali e 1 verticale e 2 piastre, una verticale e una obliqua. L'altra mitosi si trova nello strato medio ed è un gomitolo.

---

Esposti così in tutte le particolarità loro più salienti i resultati del mio studio, vediamo adesso cosa si può da essi logicamente inferire.

Il fatto più importante che ne emerge è senza dubbio quello dell'aver constato come, allorquando il corpo animale ha raggiunto il suo completo sviluppo, negli epitelii di rivestimento delle tre specie animali, cavia, coniglio e cane, persista il fenomeno della scissione nucleare indiretta: indizio sicuro questo che il lavoro di rigenerazione continua negli elementi costitutivi di queste parti, anche dopo cessato l'accrescimento fisiologico dell'organismo. Il quesito fondamentale quindi che io mi sono proposto con questo studio viene a ricevere con ciò una soluzione affermativa. Rimane della tesi la parte accessoria, la valutazione cioè del grado con cui si svolgono ne' varii epitelii i processi rigenerativi; vediamo su ciò quale risposta abbiano dato i resultati surriferiti.

Scorrendo le cifre nella precedente tabella riportate, nasce facile nell'animo la convinzione, che ogni epitelio va in differente misura soggetto ai processi di rigenerazione: nello stesso tempo però un altro fatto non può mancare di colpire l'attenzione dell'osservatore, ed è come tra i resultati ottenuti non corrano soltanto differenze per quel che riguarda la natura dell'organo studiato, ma differenze altresì, nè certo meno accentuate, per quel che concerne non tanto la specie animale quanto l'individuo preso in esame. Prima quindi di edificare le risposte date da questi resultati al problema che presen-

temente ci occupa un edificio conclusionale qualsiasi, è stretto dovere di sottoporre ad esame le cifre sopraenunciate e per questo fare è mestieri porre nettamente fin da principio i quesiti, ai quali attendiamo dall'esame di queste cifre una risposta.

Per poter delimitare in tutto il suo valore il grado con cui i processi rigenerativi si svolgono ne' varii epitelii di rivestimento, occorre sapere:

1° come per rapporto al loro potere rigenerativo si seguano gli epitelii, generalmente considerati, con assoluta indipendenza cioè dalle particolarità di specie e di individuo;

2° in quale scala discendente si dispongono quando si prendono ad esaminare sotto l'unico punto di vista della specie animale;

in terzo luogo e dato che tra questi fatti corrano notevoli differenze, in qual relazione di gradualità stiano tra loro le diverse specie animali;

infine quali relazioni corrano tra questi diversi fatti in modo generale considerati.

Per raggiungere questo molteplice scopo occorre diversamente raggruppare le cifre suddette a seconda di ciò che da esse si vuol sapere e a me sembra che ciò si possa nella miglior maniera fare, procedendo nel modo seguente:

Se per ogni epitelio e per ogni specie animale successivamente noi sommiamo il numero di mitosi che si contengono in un $mm^2$ di sua superficie in ciascun animale della specie e la somma dividiamo pel numero di animali studiati, avremo una serie di quantità che saranno espressione del *valore medio* dell'attività di rigenerazione di ciascun epitelio in ciascuna specie animale. Se poi per ogni organo sommiamo tutte queste quantità e dividiamo la somma pel numero di specie animali esaminate, assurgiamo ad un valore più generale che ci esprime il *valore medio* dell'attività rigenerativa per ogni singolo epitelio in tutte e tre le specie complessivamente considerate. Finalmente se di tutti questi ultimi valori facciamo una somma e questa la dividiamo pel numero di epitelii stu-

diati arriviamo ad ottenere un valore più generale ancora, il *valore medio* di attività rigenerativa per tutti gli epitelii e per tutte le specie nel loro complesso; chè se poi noi vogliamo pur anche sapere in qual proporzione entra ciascuna specie animale a comporre questa resultante finale, non abbiamo che a sommare per ciascuna specie i valori medii trovati per ogni organo e il tutto dividere per il numero di organi presi in esame: otterremo così una quantità che sarà espressione del *valore medio* generale di rigenerazione degli epitelii per quella data specie esaminata. Per tal maniera noi ci procuriamo gli elementi necessari non solo per stabilire un semplice ordine di successione degli epitelii, sia in modo generale considerati, sia in relazione a ciascuna specie animale, ma per determinare altresì, tanto nell'un caso che nell'altro, a qual distanza tra loro si trovano in questa scala gli epitelii medesimi. Guidandoci su questi criterii noi arriviamo a comporre le 5 tabelle seguenti:

TABELLA I.

*Valore medio* dell'attività rigenerativa negli epitelii di rivestimento: 39.3 mitosi per mm². — Posto 39.3 = 100 il valore medio per ogni specie animale viene ad essere il seguente:

Cavia 217.5 %, Coniglio 37.1 %, Cane 44.5 %.

TABELLA II.

Ponendo il valore medio generale di 39.3 mitosi per mm² = 100, i diversi epitelii si seguono nella maniera e co' valori seguenti:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1° Vagina | 519.8 % | 7° Uretere | 18.8 % |
| 2° Esofago | 341.7 » | 8° Uretra maschile | 16.5 » |
| 3° Cistico | 70.2 » | 9° Trachea | 15.5 » |
| 4° Coledoco | 58.7 » | 10° Tromba ovarica | 12.2 » |
| 5° Vescica | 36.6 » | 11° Bronchi | 8.4 » |
| 6° Uretra femminile | 23.1 » | 12° Condotto def. del testicolo | 7.3 » |

TABELLA III.

CAVIA. — *Valore medio* generale di attività rigenerativa 85.5 mitosi per mm². Ponendo 85.5 = 100, il valore medio per ogni epitelio è il seguente:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1° Vagina | 685.5 % | 7° Uretere | 16.8 % |
| 2° Esofago | 149.7 » | 8° Condotto deferente del testicolo | 5.3 » |
| 3° Cistico | 90.1 » | 9° Bronchi | 4.8 » |
| 4° Coledoco | 71.9 » | 10° Tromba | 3.3 » |
| 5° Vescica | 48 » | 11° Trachea | 2.9 » |
| 6° Uretra femminile | 26 » | | |

TABELLA IV.

CANE. — *Valore medio* generale di attività rigenerativa 17.5 mitosi per mm². Ponendo 17.5 = 100, si ha per ogni epitelio:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1° Esofago | 845.7 % | 8° Uretra femminile | 15.4 % |
| 2° Vagina | 129.3 » | 9° Cistico | 13.3 » |
| 3° Trachea | 70.3 » | 10° Vescica | 10.2 » |
| 4° Tromba | 36.5 » | 11° Bronchi | 8 » |
| 5° Uretere | 31.4 » | 12° Condotto deferente del testicolo | 7.4 » |
| 6° Coledoco | 19.4 » | | |
| 7° Uretra maschile | 17.1 » | | |

TABELLA V.

CONIGLIO. — *Valore medio* generale di attività rigenerativa 14.6 mitosi per mm². Ponendo 14.6 = 100, si ha per ogni epitelio:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1° Esofago | 910.9 % | 8° Vagina | 23.9 % |
| 2° Uretra maschile | 68.4 » | 9° Condotto deferente del testicolo | 20.5 » |
| 3° Tromba | 34.2 » | 10° Uretere | 16.4 » |
| 4° Coledoco | 29.4 » | 11° Uretra femminile | 15.7 » |
| 5° Bronchi | 29.4 » | 12° Vescica | 4.5 » |
| 6° Cistico | 24.6 » | | |
| 7° Trachea | 23.9 » | | |

---

Queste tabelle ci dicono:

1° che in tutte le specie animali gli epitelii di rivestimento presentano una differente attività rigenerativa a seconda dell'organo cui appartengono. Questo resulta evidente non solo dal fatto che gli epitelii medesimi si prestano ad esser ordinati in una scala discendente per ciò che è attività delle loro manifestazioni rigenerative, ma anche (e più ancora) dal trovarsi in questa scala a distanze disparatissime tra loro;

2° che differente è l'ordine di progressione degli epitelii a seconda che si considerano in generale, oppure particolarmente, specie per specie animale;

3° che delle tre specie animali prese in esame la cavia è quella che mostra la maggiore attività ne' processi di rigenerazione che si svolgono ne' suoi epitelii di rivestimento; vengono in seguito, a gran distanza da questa, a debolissima tra loro, il cane e il coniglio;

4° che nel modo di succedersi degli epitelii nelle diverse specie animali, come pure sulle differenze nell'attività rigenerativa mostrata da' loro elementi, non influiscono affatto i caratteri di loro intima struttura. Ed invero, per quanto finamente si voglia analizzare, non è mai dato poter colpire un nesso qualsiasi tra l'altezza a cui un epitelio trovasi in una qualsiasi delle scale sopra stabilite e i suoi caratteri morfologici: un semplice sguardo alle tabelle precedenti convince di ciò meglio di qualsiasi ragionamento.

E adesso, prima di formulare le conclusioni generali, piacemi di richiamare brevemente l'attenzione su di un fatto, sul quale ho appositamente insistito nell'esame particolareggiato de' singoli epitelii, voglio dire della tendenza che mostrano in generale le mitosi a raggrupparsi in certi dati punti della superficie epiteliale. Questo fatto riceve l'impronta di una più vasta generalizzazione da altre particolarità da me notate e di cui dirò in brevi parole.

Mi è occorso non rare volte che imprendendo a studiare un frammento di un dato organo io non vi abbia riscontrato che rarissime mitosi e qualche volta anche nessuna: andando allora a studiare un altro frammento preso ad una certa distanza dal primo sull'organo medesimo, vi ho potuto nettamente riscontrare or più, or meno abbondanti forme cariocinetiche. Piacemi riportare a sostegno di tale asserzione qualche tto particolare. Nel cane 2° ho passato in rivista dapprima 14 sezioni di uretra colorate con metodi diversi e originanti a due punti differenti dell'organo: non vi ho riscontrato neppure una mitosi; ho preso allora un terzo frammento e sulle

48 sezioni che di esso ho studiate vi ho trovato 7 forme cariocinetiche ben evidenti. Ancora: nello stesso cane ho esaminato 70 sezioni di bronchi e vi ho trovato una mitosi; ho preso un altro punto della superficie epiteliale e su 66 sezioni neppure una figura cariocinetica: non persuaso ancora, ho studiato un terzo punto e allora su sole 32 sezioni vi ho riscontrato 4 mitosi. Questi esempi potrei moltiplicarli: credo però che quelli addotti possano bastare completamente a giustificazione del mio asserto. Questo ci avverte che il fatto della tendenza alla disposizione in gruppi delle figure cariocinetiche esce dagli angustissimi limiti di spazio entro cui si circoscrivono le osservazioni microscopiche, per allargarsi entro i confini di più ampie oscillazioni, già macroscopicamente apprezzabili; ci dice, in altre parole, che il fenomeno della scissione nucleare indiretta negli epitelii di rivestimento non è, riguardato sotto il punto di vista della sua estensione in spazio, un fatto uniformemente continuo, ma saltuariamente intermittente. — Ma vi è di più: a questo fatto se ne ricollega intimamente un altro, d'indole più generale ancora.

Come ho già in altro luogo accennato, la mancanza nella tabella generale de' resultati dell'esame di alcuni organi in alcuni animali, non proviene già dal non aver io tale studio intrapreso, oppure dal non aver io trovato in essi forme cariocinetiche, ma dalle particolarità tutto affatto speciali di cotesti resultati, per le quali non mi è parso opportuno farli figurare in essa accanto agli altri; di queste particolarità è tempo ora discorrere.

In ciascuno di tali organi io ho indubbiamente constatato la presenza di mitosi; ve le ho però riscontrate estremamente rare e ciò non ostante che il numero di sezioni da me passato in esame sia stato di gran lunga superiore a quello comunemente esaminato per gli organi simili di altri animali. Sei sono i casi, per i quali non son riportate nella predetta tabella le risultanze dello studio; per due ho già dato altrove la giustificazione del fatto e cioè pel cistico della cavia 1ª e per l'uretra della cavia 2ª; negli altri quattro ecco quanto ho trovato.

*Coledoco* del cane 2°: esaminati mm. 973.580 di epitelio: trovate 3 mitosi: una ogni mm. 324.510.

*Cistico* del cane 2°: esaminati mm. 696.192 di epitelio: trovate 2 mitosi: una ogni mm. 348.096.

*Cistico* del coniglio 2°: esaminati mm. 1459.640 di epitelio: trovate 2 mitosi: una ogni mm. 729.820.

*Condotto deferente del testicolo* del cane 1°: esaminati mm. 950.400 trovate 4 mitosi: una ogni mm. 237.600.

È da notarsi che in ogni caso ho avuto cura di prender sezioni da due e spesso tre punti differenti dell'intero organo da studiarsi.

Per poco che noi compariamo questi resultati con quelli già ottenuti per i medesimi epitelii in altri animali della stessa specie, noi troviamo che le differenze sono così accentuate da uscire assolùtamente dai limiti possibili di pure differenze individuali, per quanto ampii confini a queste vogliamo circoscrivere. A me sembra piuttosto che in questo fatto debba vedersi l'espressione di un'intermittenza di tempo nell'estrinsecazione de' fenomeni cariocinetici, come già nell'altro abbiamo intravisto un'intermittenza di spazio. Io non saprei almeno quale altra causa invocare, che possa darci di questo fatto una più ampia e completa spiegazione, sopratutto quando, come è logico e ragionevole di fare, lo mettiamo in raffronto dell'altro, poco sopra illustrato. — Da questi fatti noi possiamo quindi trarre una nuova conclusione o, a meglio e più scrupolosamente dire, possiamo formulare una supposizione, che cioè il fenomeno della scissione nucleare indiretta negli epitelii di rivestimento non sia un fatto continuo, ma intermittente ed intermittente non tanto per ragioni di spazio, quanto per ragioni di tempo.

## CONCLUSIONI.

Recapitolando quanto fin qui siamo venuti esponendo, a me sembra che da tutto ciò si possa logicamente scendere alle seguenti conclusioni generali:

1° *I fenomeni della scissione nucleare indiretta persistono, a completo sviluppo dell'organismo, negli epitelii di rivestimento delle tre specie animali, cavia, coniglio e cane;*

2° *L'intensità con cui si svolgono i processi rigenerativi negli epitelii di rivestimento varia:* a) *col variare dell'organo;* b) *col variare della specie animale;* c) *col variare dell'individuo;*

3° *Delle tre specie animali esaminate la cavia è quella che mostra ne' suoi epitelii di rivestimento più attivi i processi di rigenerazione; seguono a gran distanza da essa, ma quasi con pari grado di intensità, l'una per rispetto all'altra, le due specie animali, cane e coniglio;*

4° *L'intensità con cui si svolgono i processi cariocinetici negli epitelii di rivestimento mostra una completa indipendenza dei caratteri morfologici degli epitelii medesimi;*

5° *Se non assolutamente dimostrato, è fortemente presumibile che il fenomeno della scissione nucleare indiretta negli epitelii di rivestimento non sia un fatto continuo, ma intermittente e intermittente non tanto per ragioni di spazio, quanto per ragioni di tempo.*

Modena, gennaio 1889.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XIII. N. 9.

Laboratorio di Patologia gen. della R. Università di Catania
diretto dal Prof. G. B. Ughetti.

# SULLE ALTERAZIONI DELLE FIBRE NERVOSE
## IN SEGUITO
## AL CONGELAMENTO DEI TESSUTI SOPRASTANTI

Studio Sperimentale

DI

Giovanni ALONZO
Assistente.

## I.

I molti autori che hanno fatto delle ricerche sopra la degenerazione e la rigenerazione delle fibre nervose periferiche, hanno provocato questi fatti mediante diversi mezzi: chi ha prodotto la degenerazione per mezzo del taglio del nervo, chi per mezzo della distensione cruenta ed incruenta di esso, chi per mezzo della compressione del tronco nervoso; alcuni poi hanno studiato la degenerazione in seguito all'alcoolismo cronico o ad altri stati patologici dell'organismo. Sicchè le ricerche di tutti questi autori, se non hanno esaurito l'argomento, ne hanno però messo in chiaro molti punti oscuri, e ne hanno arricchito la letteratura di numerosi lavori.

Così si sono occupati di tali ricerche, fra gli altri, il ulpian, il Philippeaux (1), il Remak (2), il Ran-

(1) *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, Jorn. XL, 1859.
(2) **Remak**, « Ueber die Wiedererzergung von Nervenfasern » (*Virtow's Arch.*, Bd. XXIII, 1862).

vier (1), l'Eichhorst (2), l'Engelmann (3), il Colasanti (4), il Tizzoni (5), il Neumann (6), l'Hehn (7), il Witkowski (8), il Quinquaud (9), lo Scheving (10), il Wiet (11), il Vanlair (12), il Rossi (13), la Cattani (14), il Frankl (15), ecc.

## II.

Senonchè, per quanto abbia cercato, non ho trovato che alcuno si sia occupato di ricerche sopra le alterazioni delle

---

(1) Ranvier, « De la régénération des nerfs » (*Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 24 fév. 1873).

Ranvier, « Histologie du système nerveux », Paris 1878.

(2) Eichhorst, « Ueber Nervendegeneration und Nervenregeneration » (*Virchow's Arch.*, Bd. LIX, 1874).

(3) Engelmann, « Ueber Degeneration von Nervenfasern » (*Arch. für die gesammte Physiologie* (*Pflüger*), t. XIII, 1876).

(4) Colasanti, « Sulla degenerazione dei nervi recisi » (*R. Accad. dei Lincei*, 1877-78).

(5) Tizzoni, « Sulla patologia del tessuto nervoso. Osservazioni ed esperimenti sulla istologia normale e patologica della fibra nervosa » (*Arch. per le Scienze med.*, vol. III, n. 1, 1879).

(6) Neumann, « Ueber Degeneration und Regeneration Zerquetscher Nerven » (*Arch. f. m. Anat.*, Bd. XVIII, 1880).

(7) Hehn, « Ueber Nervennaht » (*Antritt's Vorlesung Wratsch*, 1880).

(8) Witkowski, « Zur Nervendehnung » (*Arch. für Psychiatr. n. Nervenkrankheit*, Bd. XI, 1881).

(9) Quinquaud, « Élongation des nerfs » (*Le progrès médical*, 1881, n. 13).

(10) Scheving, « De l'élongation des nerfs » (Thèse pour le doctorat en médecine. Paris, 1881).

(11) Wiet, « Contribution à l'étude de l'élongation des nerfs ». Paris, 1882).

(12) Vanlair, *Arch. de Biologie*, vol. III, 1882.

Id., id., vol. VI, 1885.

(13) Rossi, « Sullo stiramento dei nervi » (*Mem. dell'Accad. delle scienze dell'Ist. di Bologna*, S. IV, t. III, 1882).

(14) Cattani G., « Studio sperimentale intorno la distensione dei nervi » (*Arch. per le scienze mediche*, vol. VIII, n. 19, 1884).

Id., « Sulla degenerazione e neoformazione delle fibre nervose midollari periferiche » (*Arch. per le scienze mediche*, vol. XI, n. 11, 1887).

(15) Frankl, « Degenerazione e rigenerazione dei rami nervosi periferici » (*Gazz. degli Ospitali*, n. 68, 1886).

fibre nervose in seguito ai notevoli abbassamenti di temperatura che possono indursi sul nervo. Quindi ho voluto istituire delle ricerche sopra quest'altra causa di degenerazione, nell'intendimento di vedere se dietro l'applicazione del freddo intenso alla cute avvengano alterazioni nei nervi sottostanti; e nel caso affermativo studiare le fasi e l'andamento di questa degenerazione, e poi la rigenerazione consecutiva.

Ho fatto i miei esperimenti sopra conigli e cavie, adoperando come mezzo congelatore ora il miscuglio frigorifero di cloruro di sodio e neve, ora le polverizzazioni di etere solforico.

Ho condotto gli esperimenti nel seguente modo:

## 1ª Serie.

In questa serie di esperimenti mi proposi di studiare le fasi degenerative che subiscono le fibre nervose in seguito al freddo prodotto dalla nebulizzazione dell'etere solforico sulla cute soprastante.

A 10 conigli piuttosto grossi ho fatto delle polverizzazioni di etere solforico, con un comune nebulizzatore di Richardson di piccolo modello, sulla gamba, nel punto ove il nervo tibiale posteriore si rende superficiale, cioè dirigendo il getto sulla parte inferiore interna di essa gamba, immediatamente al disopra del malleolo interno, dopo aver tolto tutto il pelo, consumando per ogni polverizzazione 140 cm. c. di etere.

Queste polverizzazioni venivano fatte colla distanza di 24 ore l'una dall'altra, e ciascuna della durata di 5 minuti. Il punto dove cadeva il getto, dopo due minuti raggiungeva una temperatura inferiore a 0°, poichè ponendo il bulbo di un termometro in contatto col punto su cui dirigevo il getto, vedevo discendere la temperatura a — 10°. Il diametro della proiezione dell'etere era di un cm.; tutto il resto dell'arto, tanto superiormente che inferiormente, veniva protetto con leggiera pergamena in modo da non determinare compressione su di esso.

Terminata la polverizzazione e lasciato libero l'animale, si

osserva che esso trascina l'arto su cui è stato diretto il getto d'etere, per un tempo che varia secondo il numero dei giorni per cui si è fatta la polverizzazione; in quelli in cui quest'ultima si è ripetuta per 2, 3, fino a 5 giorni, l'animale trascina l'arto per 10-15 minuti, poi lo rimette in funzione come l'altro. A cominciare da quelli che hanno subìto il congelamento per 10 giorni il tempo dell'impossibilitata funzione dell'arto cresce in modo che arrivando al 20° giorno, l'animale non è più in grado di potere adoperare l'arto, e questo stato diviene permanente.

Debbo avvertire che quando l'arto dell'animale era impossibilitato a funzionare solo transitoriamente, questo stato era paragonabile a quello che si è osservato in seguito alla nevrectomia dello sciatico; invece quando la funzione è abolita permanentemente — in quei conigli in cui si era ripetuta l'esperienza per 20 e più giorni — allora l'animale non trascina l'arto, ma lo tiene un po' sollevato dal suolo, come se fosse anchilosato all'articolazione tibio tarsea. Nella regione ove era più intenso il raffreddamento si sono avuti disturbi circolatorii e nutritivi superficiali, mai delle escare profonde; fatto che del resto avevo già notato nel trattamento della sciatica con la congelazione cutanea, in cui anche il Prof. Ughetti non ha mai notato altro che fenomeni irritativi superficiali, talvolta delle flittene e mai delle escare (1). Nel caso però di un esperimento di cui dirò in seguito, in cui — volendo vedere quanto debba durare l'applicazione del freddo per aversi la degenerazione, quando il nervo è ad una certa profondità — dovetti protrarre la nebulizzazione di etere per 20 minuti, allora cadde in mortificazione un tratto di parti molli lungo circa due centim.

Di questi dieci conigli il primo l'ho sacrificato immediatamente dopo la 1ª polverizzazione, il secondo dopo la 2ª, il terzo dopo la 3ª, il quarto dopo la 4ª, il quinto dopo la 5ª, il

---

(1) G. Alonzo, « Sulla cura della sciatica mediante la congelazione » (*Rif. med.*, Marzo 1889).

sesto dopo la 10ª, il settimo dopo la 15ª, l'ottavo dopo la 20ª, il nono dopo la 25ª, il decimo dopo la 30ª.

Ucciso l'animale, immediatamente ho messo allo scoverto il nervo tibiale, e tagliando prima con una sottile forbice delicatamente il perinevrio esterno, ho asportato, senza maltrattarlo, tutto il pezzo del nervo a cominciare in sotto dal punto ove si divide per distribuirsi alle dita del piede, ed in sopra fino a tutto il tratto corrispondente alla gamba. Poi dilacerandolo grossolanamente, in modo da separare un po' i fascetti secondarii tra loro, l'ho trattato col metodo di Ranvier; cioè l'ho immerso per circa un'ora od un po' meno, fino ad ottenere un discreto annerimento, in una soluzione di acido osmico all'1 per 100; poi, lavandolo prima in acqua distillata, l'ho messo a colorire nel picrocarminio, tenendovelo per 12-14 ore; dopo di che, lavandolo un'altra volta in acqua distillata, ne ho fatto delle finissime dilacerazioni in glicerina.

Questi stessi esperimenti, con le stesse cautele e gli stessi particolari, ho ripetuto sopra quattro cavie di media grossezza, facendo la polverizzazione nella 1ª due volte, nella 2ª dieci volte, nella 3ª venti volte e nella 4ª trenta volte. Solo in questo caso, essendo relativamente piccolo l'arto dell'animale, e quindi riuscendomi quasi impossibile proteggerlo con la pergamena, come aveva fatto nelle precedenti esperienze, ho praticato l'esperimento tenendo l'animale col piede flesso sulla gamba, in modo che piede e gamba facessero un angolo acuto col vertice in basso; sicchè, trovandosi il punto di proiezione del getto molto vicino al vertice, tutto l'etere che non evapora, cade senza toccare altri punti dell'arto. In questi esperimenti solo ho notato che l'animale molto più presto è impossibilitato alla funzione dell'arto.

Sopra altri quattro animali, due conigli grossi e due cavie di media grossezza, ho ripetuto l'esperienza, adoperando una quantità doppia di etere, cioè 280 centim. c. per ogni polverizzazione, che ho praticato in un coniglio ed una cavia per otto giorni, nell'altro coniglio e nell'altra cavia per 18 giorni.

### 2ª Serie.

Prima di passare a studiare la possibile rigenerazione dei nervi che erano stati sottoposti ai detti esperimenti, ho cercato anche di vedere la forma ed il decorso delle alterazioni quando all'etere si sostituisce l'applicazione del freddo prodotto da un altro agente, cioè da un miscuglio di cloruro di sodio e neve.

A quattro conigli di media grossezza ho applicato nel punto suddetto dell'arto, dove cioè il nervo tibiale posteriore si rende superficiale, 300 grammi di miscuglio frigorifero di cloruro di sodio e neve. Facendo questo esperimento una volta al giorno, l'ho ripetuto in un coniglio per due volte, in un altro per cinque volte, in un altro ancora per dodici, ed in un altro per venti. Il resto dell'arto veniva protetto come sopra, e l'acqua che si produceva dalla liquefazione veniva assorbita mediante carta bibula, in modo che non si trattenesse sull'arto, e quindi, essendo relativamente più calda del miscuglio, non attenuasse l'azione di questo.

La pelle sotto l'azione di questo miscuglio frigorifero veniva esposta alla temperatura di 20 gradi sotto zero; e il miscuglio frigorifero si consumava in un tempo oscillante fra tre quarti d'ora ed un'ora. In questo caso nella pelle si sono prodotte delle flittene e qualche escara.

Giova però notare che questa esperienza è stata fatta in estate, essendoci naturalmente una differenza nel tempo che ci vuole per liquefarsi questo miscuglio se l'esperimento è fatto in estate od in inverno, nel senso che in estate questo tempo è molto minore che in inverno.

Il nervo estratto è stato trattato anche in questo caso, come in tutti gli altri di cui sarò per dire, col metodo detto avanti per la prima serie di esperimenti.

---

### 3ª Serie.

In questo gruppo di esperienze ho cercato di studiare le fasi rigenerative delle fibre già degenerate. E mi son proposto di studiare questi fatti sopra tre conigli grossi in cui aveva fatto le polverizzazioni di etere per 30 volte, avendo intenzione di sacrificare questi conigli a diversi intervalli: il primo dopo un mese, il secondo dopo due mesi, il terzo dopo quattro mesi. Però per causa estranea all'esperimento non ho potuto studiare che solo le fibre nervose di uno di questi conigli.

### 4ª Serie.

Con queste esperienze ho cercato vedere quanto tempo deve durare l'azione frigorifera quando il nervo non è molto superficiale, perchè esso freddo possa influire in modo da alterarne la struttura. E per arrivare a ciò, ad un coniglio piuttosto grosso ho fatto le polverizzazioni di etere per 20 giorni, ciascuna della durata di 5 minuti, in un punto della gamba in cui il nervo tibiale non è molto superficiale, cioè al terzo superiore, dove è in mezzo ai muscoli e misura una profondità di 7 mm. Lo stesso esperimento ho praticato nello stesso punto in un altro coniglio; in questo caso però la polverizzazione durava 15 minuti invece di 5.

---

Ho fatto poi seguire un esperimento col quale mi son proposto di osservare in questi casi a che temperatura si trovasse realmente il nervo, quando la pelle raggiungeva i 10° sotto zero. Per ciò ho fatto un piccolo occhiello nella pelle ad una distanza di 4 centim. e mezzo dal punto sottoposto all'esperimento, e poi ho introdotto, seguendo il nervo, il termometro fra i muscoli, in modo da giungere col bulbo al punto corrispondente a quello su cui voleva fare agire il raffreddamento. Dirigendo allora il getto sulla regione sovrapposta, che dista

perpendicolarmente dal bulbo 7 mm., ho notato che un freddo di 10° sotto zero applicato alla pelle per 5 minuti alla detta profondità induce sul nervo un abbassamento da 40° (temperatura prima di produrre il raffreddamento) a 20°; facendo l'esperimento per dieci minuti, la temperatura si abbassa a 10°; e per venti minuti arriva fino a 1° sotto zero.

## III.

Le alterazioni nervose che ho potuto osservare, come già ho detto nella nota preventiva (1), sono molto simili a quelle che si osservano in seguito al taglio e alla compressione del tronco nervoso.

Ho cominciato in primo luogo ad esaminare i nervi tolti dagli animali della 1ª serie di esperimenti. Le alterazioni avvenute nei nervi dei conigli in cui la congelazione si ripetè per 1, 2, 3, 4, 5 volte, non sono molto notevoli. Solo in quelli in cui è stato fatto l'esperimento per 3-5 giorni si vede la mielina ridotta in gocciole, mentre il cilindrasse resta quasi normale.

La detta alterazione è molto manifesta in tutta l'estensione di nervo compreso fra il punto più periferico del tratto di nervo asportato, fino a 3-4 millim. al disopra del punto ove si è diretto il getto d'etere.

Esaminando i preparati dei nervi in cui l'esperimento erasi ripetuto 10-15 volte, ho trovato alterazioni manifeste cominciando — come nel precedente esperimento — da un po' più in sopra del punto corrispondente al getto dell'etere, fino a tutto il resto del nervo.

Le dette alterazioni consistono nello stato della mielina in gocciole più piccole di quelle che aveva veduto nei nervi dei precedenti esperimenti; ed in modificazioni del cilindrasse, inquantochè questo presentasi in alcuni punti rigonfiato, in

---

(1) « Sulle alterazioni dei nervi in seguito a congelamento della pelle soprastante » (*Rif. Med.*, n. 217, 1888).

altri strozzato, e quasi in tutti i preparati, a livello degli strozzamenti di Ranvier, si mostra scontinuato, terminando ai due estremi con due monconi rigonfiati.

Ho seguitato ad esaminare i preparati ottenuti dai nervi sottoposti all'esperimento 20-25 volte.

Quivi la degegerazione si fa molto manifesta, e si estende centralmente un po' più in là di quella dei nervi precedenti. S'incomincia allora a notare quello stato di degenerazione della mielina che coincide con la migrazione entro la fibra di quei leucociti che vanno a caricàrvisi di mielina. Questo stato però in alcune fibre non è molto pronunziato, potendosi osservare di queste cellule solo qualcuna; è invece molto manifesto in altre dove si vedono accumuli di queste cellule cariche di mielina, le quali cellule per lo più ho potuto notare essere disposte in modo che ogni accumulo ha una forma a fuso, cioè è rigonfiato al centro e gradatamente assottigliato ai due estremi, trovandosi al centro una riunione maggiore di cellule in mezzo a mielina coagulata a gocciole, ai due estremi un numero gradatamente minore di cellule con qualche gocciola di mielina libera. Corrispondentemente tutta la fibra a livello del centro di ognuno di questi accumuli fusiformi presentasi rigonfiata; ed invece in corrispondenza ai punti ove terminano o non esistono questi accumuli fusiformi si presenta un po' assottigliata.

I nuclei della fibra cominciano a proliferare, ed il protoplasma ad aumentare. Il cilindrasse si scontinua in tratti più o meno lunghi; ed in corrispondenza agli accumuli di gocciole di mielina e cellule migratorie trovasi spesso ricalcato alla periferia in modo da toccare la guaina di Schwann.

In talune fibre ho potuto osservare come la mielina, dietro l'azione dell'acido osmico, non assuma il color nero come normalmente, ma si presenti pallidamente colorata; in modo che anche i leucociti carichi di mielina si mostrano non più neri, ma giallicci, con uno o due nuclei ben distinti.

I preparati di nervi, in cui la polverizzazione di etere erasi ripetuta per 30 giorni, facevano vedere un grado massimo di

degenerazione, potendosi notare nelle fibre meno degenerate qualche resto di cilindrasse e qualche pallida gocciola di mielina, mentre numerosissimi nuclei ed un po' di protoplasma costituivano la fibra; notavansi inoltre un gran numero di cellule semoventi cariche di mielina fuori la fibra in mezzo al connettivo (fatto che è stato interpretato dal Tizzoni, il quale dice queste cellule non essere che quelle le quali si trovavano dentro la fibra nervosa, e che appropriatasi la mielina, sono uscite fuori costituendo così uno dei fattori principali della degenerazione della guaina midollare).

In altre fibre in cui la degenerazione era più avanzata non si scorge più traccia di mielina nè di cilindrasse, ed anche i nuclei sono in scarso numero, nel quale stato queste fibre sono state dètte embrionali o protoplasmatiche; fino a che si vedono fibre senza nessuno di questi nuclei e ridotte ad un sottile cordoncino formato dalla guaina di Schwann.

Riguardo la degenerazione del cilindrasse ho trovato dentro alcune cellule migratorie dei granuli coloriti dello stesso debole colore che aveva il cilindrasse, e che io ho ritenuto non essere che quest'ultimo degenerato in quel modo; ciò che corrisponde ad uno dei modi, descritto dal Tizzoni, con cui si mostra la degenerazione del cilindrasse. Il Tizzoni poi dice anche come alcuni leucociti fanno pure vedere nel loro interno non dei granuli, ma dei pezzetti di cilindrasse. Riguardo però a questo fatto, tuttochè abbia esaminati attentamente tutti i preparati, non ho potuto rinvenire leucociti contenenti questi frammenti di cilindrasse.

In quanto poi alla proliferazione nucleare per quanto abbia potuto cercare, non ho visto che in leggiero grado ed in pochissimi nuclei quelle incisure che descrivono il Tizzoni (1) ed il Rattone (2), e che dicono essere l'indizio della divisione del nucleo. Ho notato però una gran parte dei nuclei eviden-

---

(1) Tizzoni, loco cit.

(2) Rattone, « Contribuzione allo studio della patologia chirurgica dei nervi ». Torino 1882.

temente ingrossati ed a forma ovale. Inoltre in questi preparati, come anche in quelli in cui la nebulizzazione di etere si è ripetuta per 20-25 volte, notasi un aumento del perinevrio interno ed esterno e dell'endonevrio; e quest'ultimo in tal grado, da opporre una certa resistenza nella dilacerazione, in modo da impedire fino ad un certo grado la separazione delle fibrille tra loro; fatto che normalmente non si ha, essendo, come si sa, l'endonevrio nei conigli e nelle cavie, come in altri animali, poco sviluppato. Quest'aumento di connettivo si trova in grado tanto maggiore quanto più a lungo era durato l'esperimento.

Questi stessi fatti ho notato nei nervi tolti dalle cavie sottoposte all'esperimento, solo che in questo caso la degenerazione insorge un po' più presto; fatto forse dovuto alla minore spessezza — relativamente a quella dei conigli — dei tessuti che coprono il nervo nel punto in cui si è praticato l'esperimento.

Lo stesso ordine di fatti degenerativi ho pure notato adoperando una quantità doppia di etere per ogni polverizzazione: la differenza solo sta nel tempo in cui appariscono questi fatti di degenerazione. E mentre quando ho adoperato 140 cm. c. di etere per ogni polverizzazione i fatti degenerativi sono apparsi verso il 4°-5° giorno, in questo caso li ho notati fin dal 2° giorno, ed hanno raggiunto il massimo dopo 14-15 polverizzazioni.

Nei preparati ottenuti dai nervi che hanno subìto l'influenza del miscuglio frigorifero di cloruro di sodio e neve, la degenerazione è avvenuta più tumultuosamente, e non ho potuto notare tutti quei gradi che ho notato nei precedenti esperimenti; in modo che già dopo due applicazioni del miscuglio frigorifero la degenerazione era incominciata; e al 12° giorno già notavasi lo stato che presentavano le fibre dopo 30 polverizzazioni di etere.

Un fatto di una certa importanza ho potuto osservare in tutti i preparati che ho esaminato, cioè che in mezzo a fibre degenerate, anche negli ultimi stadii, si trovano fibre normali; fatto già notato dal Krause, che, avendo visto come dopo

la nevrectomia nel moncone centrale esisteva un numero di fibre degenerate eguale a quello che si riscontrava nel moncone periferico di fibre non degenerate, attribuì questo fatto all'esistenza per alcune delle fibre di un centro trofico periferico (1).

---

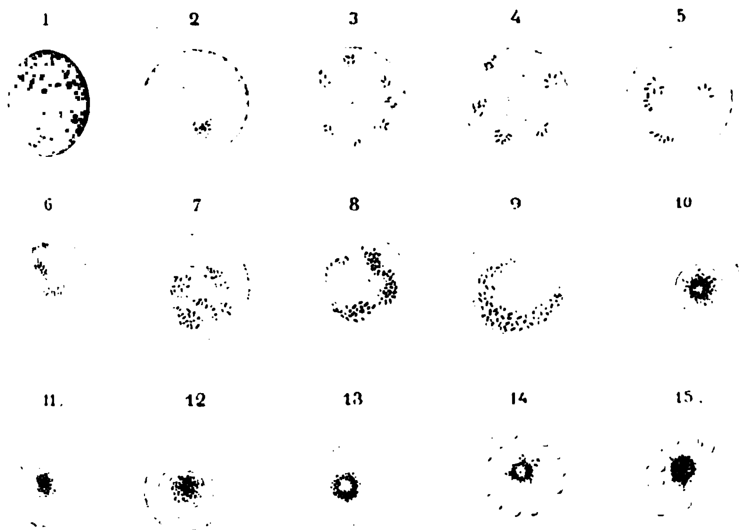
La rigenerazione delle fibre — come avanti ho detto — voleva studiarla sopra tre conigli, uccisi a diversi intervalli, dopo avere prodotto delle stesse fibre una completa degenerazione. Di questi conigli però due morirono per causa estranea all'esperimento; mi è restato solo ad esaminare le fibre in uno che venne sacrificato dopo un mese dal termine della causa degeneratrice. Avrei potuto ancora ripetere l'esperimento in altri due conigli in sostituzione di quelli che morirono; però diversi motivi mi trattennero dal ripetere l'esperimento, fra i quali la poca importanza che i fatti di rigenerazione hanno in questo mio studio, di cui lo scopo principale è stato quello di vedere se avvenisse e con quali caratteri la degenerazione delle fibre nervose, dopo avere indotto in esse un abbassamento di temperatura; potendo poi mettere in rapporto questi fatti colla benefica influenza degli abbassamenti di temperatura prodotti sul nervo in casi di nevralgia. D'altra parte mi è bastato vedere che la rigenerazione avviene, e notare alcuni caratteri di essa; fatti che ho potuto bene osservare nel coniglio che mi era rimasto dei tre.

Ed ecco quello che potei osservare in proposito:

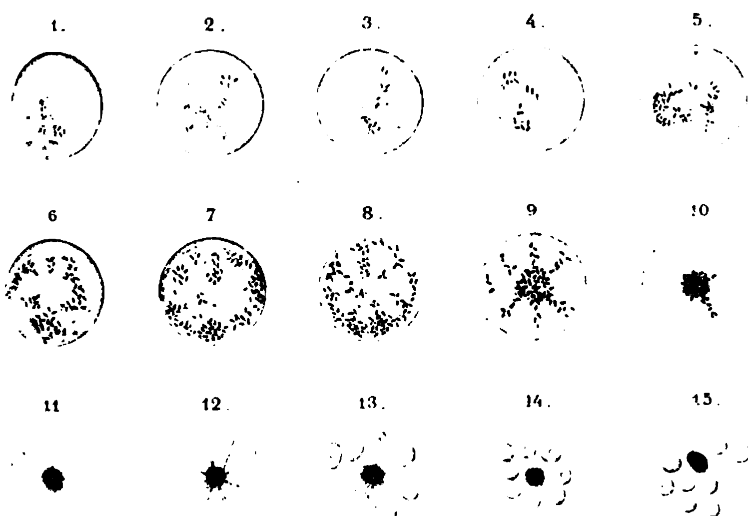
Ripeto che io esaminava solo delle fibre dopo un mese dalla loro completa degenerazione. La prima cosa che fermò la mia attenzione fu quella di potere osservare che la rigenerazione non si avvera nel medesimo tempo in tutte le fibre — fatto da altri già notato — giacchè di esse osservai tre specie diverse. In alcune si vedeva già il cilindrasse rigenerato a tratti

(1) F. Krause, « Ueber aufsteigende und absteigende Nervendegeneration » (*Archiv für Physiologie*, p. 370, 1887).

A.




B.



più o meno lunghi, circondato ai lati da una piccola zona pallida e sfumata che mostra l'accenno alla rigenerazione della guaina midollare; non ho visto in nessuno dei preparati due strie nette attorno il cilindrasse, come il Tizzoni e la Cattani descrivono dopo la nevrectomia e lo stiramento del nervo. E quello che potrei dire riguardo a ciò si è che la guaina midollare si sviluppa dopo il cilindrasse, avendo sempre osservato quest'ultimo già discretamente rifatto, quando della guaina midollare esiste solo l'accenno.

In queste fibre però notasi un certo rapporto fra la quantità di protoplasma e lo sviluppo del cilindrasse unitamente alla guaina midollare, giacchè nei punti dove il cilindrasse e la guaina midollare ancora non appariscono, protoplasma ne esiste molto di più che nei punti dove cilindrasse e guaina midollare sono già cominciati a sviluppare; ed in punti in cui lo sviluppo di questi due elementi è andato molto avanti — relativamente sempre a quello che può vedersi dopo un mese dalla degenerazione — il protoplasma si riduce a piccole quantità in vicinanza specialmente ai nuclei.

In un'altra specie di fibre, della rigenerazione ho solo notato la diminuzione notevole del protoplasma e dei nuclei, di alcuni dei quali esistono frammenti; con qualche accenno di ciò che in seguito sarà cilindrasse e guaina midollare. E queste sarebbero delle fibre che si rigenerano un po' più tardi.

Finalmente ho visto delle fibre rimaste tali e quali come ne osservai nell'ultimo periodo della degenerazione. Sono composte dalla sola guaina di Schwann, la quale è ridotta come un filo senza caratteri speciali; del resto mancano completamente in queste fibre il cilindrasse, la guaina midollare, i nuclei e qualunque traccia di protoplasma. Queste fibre forse si rigenereranno molto tardi, o forse non si rigenereranno più, avendone perduto completamente il potere.

Ritornando un po' indietro, l'idea che il Tizzoni fra gli ltri ha riguardo la riformazione del cilindrasse e della guaina nielinica, cioè che ambedue questi elementi siano *un prodotto tell'attività formativa*, *quasi una secrezione del proto-*

*plasma*, trova una prova in un fatto poco avanti accennato; cioè l'avere osservato che esiste un rapporto fra lo sviluppo dei due elementi e la quantità del protoplasma esistente nella fibra; cioè la quantità del protoplasma che contiene una fibra degenerata nel primo periodo di rigenerazione è inversamente proporzionale al grado di rigenerazione del cilindrasse e della guaina mielinica. Ciò che in altri termini significa che mano mano che il protoplasma forma gli elementi della novella fibra, si distrugge.

Questi sono i principali fatti che ho potuto osservare riguardo la fase riformativa delle fibre nervose che hanno subìto la degenerazione per la causa detta in avanti. E li ho notati tanto nel punto del nervo, corrispondente al sito in cui si praticò il raffreddamento, quanto nella parte periferica del resto della fibra nervosa.

Non ho notato una notevole differenza riguardo al tempo in cui principia la rigenerazione, nè riguardo alla più o meno grande celerità con cui si svolgono le fasi riformative, paragonando le osservazioni dei preparati delle fibre del punto in cui fu indotto il freddo, ed i preparati della parte periferica del nervo stesso.

## IV.

Dagli anzidetti esperimenti mi pare si possa logicamente conchiudere che:

1° Il raffreddamento più o meno intenso e duraturo può, come le altre cause fin'ora conosciute, indurre nei nervi periferici delle alterazioni notevoli.

2° Queste alterazioni sono direttamente proporzionali al tempo per cui si fa agire il freddo ogni volta, al numero di volte per cui si ripete l'esperimento, ed inversamente proporzionali al grado di temperatura e alla profondità a cui sta il nervo sottoposto all'esperimento.

3° Le dette alterazioni, massime nel punto ove si è fatto

agire il freddo ed in tutta la parte periferica, sono meno accentuate ed anche nulle in direzione centripeta.

4° La degenerazione e la rigenerazione che avvengono nei nervi dopo che si è indotto in essi un notevole abbassamento di temperatura, procedono con caratteri simili a quelli che si avverano dopo il taglio e lo stiramento di essi nervi: nella guaina midollare si ha la scontinuazione della mielina in gocciole e poi la migrazione dei leucociti; nel cilindrasse dapprima le alterazioni riflettono solo la forma, in quanto che mostrasi in punti diversi rigonfiato e successivamente strozzato; più tardi si scontinua in pezzi, i quali poi si riducono in granuli e vengono ingoiati dai leucociti migrati. In seguito, e quando la degenerazione è massima, le fibre si riducono allo stato *embrionale;* resta intatta la guaina di Schwann, la quale resiste, come al taglio e allo stiramento, anche a questa causa di degenerazione. Alcune fibre però restano del tutto normali dietro l'azione di questa causa degeneratrice.

Anche la rigenerazione in questo caso procede in modo simile a quella che si osserva dopo il taglio e lo stiramento; e gli elementi che si riformano probabilmente derivano dal protoplasma. Pare che la rigenerazione del cilindrasse cominci prima di quella della guaina mielinica.

---

Ora volendo porre in rapporto i risultati di questi esperimenti con quelli che si hanno quando si utilizza il freddo in terapia in casi di nevralgia, possiamo ammettere con una certa probabilità che i benefici e durevoli effetti che si ottengono nella cura delle nevralgie mercè l'impiego locale del freddo, siano dovuti alla modificazione istologica del nervo stesso. Spiegazione che del resto, dopo questi esperimenti, è più logica e più razionale che non quella che attribuisce lo scomparire del dolore alla semplice rivulsione, tanto più che non dànno lo stesso buon effetto dei mezzi rivulsivi ben più energici, quali i vescicanti ed i bottoni di fuoco.

Da alcuni degli esperimenti sopra menzionati risulta che

l'azione del miscuglio frigorifero di cloruro di sodio e neve è molto più pronto e più energico delle polverizzazioni di etere; quindi sembrerebbe a tutta prima che si potesse mettere in pratica con maggior vantaggio allo stesso scopo delle polverizzazioni. Però un grande inconveniente ostacola questa sostituzione, cioè il fatto che la temperatura del miscuglio molto bassa può dar luogo ad escare, il che con l'impiego dell'etere non si ha. Quindi da una parte questo notevole inconveniente, dall'altra i buoni resultati avuti dalle polverizzazioni di etere non consigliano la sostituzione ad esse del miscuglio di cloruro di sodio e neve.

# DI ALCUNE ANOMALIE

DELLA

# LINEA PRIMITIVA NEL POLLO

## Contributo per l'interpretazione filogenetica di essa.

NOTA

DEL

Dott. **Giuseppe FASOLA**

La presente Nota è destinata a portare un piccolo contributo di fatti per l'interpretazione filogenetica della *Linea primitiva* nel blastoderma degli uccelli. Si tratta di alcune anomalie che ebbi occasione di incontrare nell'esame fatto per altri scopi di circa duecento uova di pollo fecondate, e che mi è parso valesse la pena di raccogliere e di studiare per la loro importanza dal punto di vista evolutivo (1).

(1) Ecco in breve la tecnica impiegata per questa ricerca: — Appena aperto l'uovo io deponeva sul disco blastodermico (che a quell'epoca non è ancora fisso e si presenta sempre al punto più alto di apertura dell'uovo) alcune goccie di una soluzione concentrata di acido osmico, secondo il processo indicato da G. Pouchet, « De l'emploi de l'acide osmique en solutions concentrées » (*Journal de l'Anat. et de la Physiol.* 1876). Appena l'area bagnata incominciava ad annerire, ciò che avveniva ...po 30 a 60 secondi, la lavavo proiettando con una pipetta alcune goccie acqua distillata, poi, l'uovo essendo immerso in un vaso pieno d'acqua, ...lava circolarmente con una forbicina il disco blastodermico, operazione ...lativamente facile perchè, grazie all'azione dell'acido osmico, il blasto...rma ha perduto in parte la sua grande flessibilità e si lascia tagliare ...me un foglietto di sottilissima carta; di più si può esportarlo senza

Una parte delle dette osservazioni fu da me raccolta nel Laboratorio di Embriologia dell'*École des Hautes Études* di Parigi, diretto dal Chiar[mo] Prof. Mathias Duval, al quale rendo qui le più sentite grazie per la liberalità e la cortesia squisita addimostratami durante un intero anno di studio.

Non credo inutile il far precedere alla esposizione dei fatti osservati un breve cenno intorno alla linea primitiva, quale si osserva nel blastoderma degli uccelli, alla sua comparsa, alla sua evoluzione e ai suoi rapporti coi foglietti del blastoderma stesso, essendo basati appunto su questi rapporti il significato e l'importanza delle anomalie che ebbi la fortuna di riscontrare. — Per maggiori particolari intorno all'argomento della linea primitiva ed a quelli che si connettono con questa formazione, si consultino fra gli altri (oltre ai trattati di Kölliker e di Balfour) i lavori di Dursy, His, Waldeyer, Gœtte, Rauber, Disse, Duval, Gasser, Wolff, Braun e Bellonci.

---

che trascini granulazioni del tuorlo alla sua faccia inferiore, in modo che si viene ad avere un disco ben trasparente. Per dare poi a questo disco la consistenza e la fissazione necessarie, lo ponevo nell'alcool a 40° dove poteva rimanere 24 ore od anche più; toltolo dall'alcool veniva lavato e deposto in una soluzione di picro-carmino che penetrava e colorava in 24 ore il blastoderma e l'embrione in tutto il suo spessore, trattandosi di blastodermi che non avevano sorpassato i due giorni di incubazione. Da ultimo i pezzi colorati venivano trasportati su una lastrina di vetro in una goccia di glicerina e ricoperti da un coproggetti che veniva lutato provvisoriamente con della paraffina. Queste preparazioni trasparenti mi permisero di studiare a piccoli ed a forti ingrandimenti l'aspetto del blastoderma a tutte le ore dei primi due giorni d'incubazione e mi servirono poi per le sezioni microtomiche in tutti quei casi che mi sembravano interessanti.

Le preparazioni destinate alla sezione venivano smontate, tolte dalla glicerina, immerse per qualche ora nell'alcool a 40°, od anche nell'alcool assoluto, poi montate in uno dei noti miscugli che si prestano per la sezione di piccoli organi (per es. olio e cera). Naturalmente in questa montatura avevo cura di orientar bene la linea primitiva con punti di repere, in modo da poter fare con sicurezza dei tagli perpendicolari alla detta linea e cioè, in via generale, all'asse stesso dell'embrione. I tagli in serie, che andavano sempre dalla regione anteriore alla posteriore, venivano poi montati e numerizzati.

La linea primitiva e la *doccia primitiva* che le succede devono esser ben distinte dalla *doccia midollare;* e faccio questo richiamo che può parer superfluo, perchè in lavori classici che ancor pochi anni fa formavano testo (Reichert, 1840 — Reinak, 1855 — Kölliker, 1ª ed. 1861) le due formazioni venivano confuse, quantunque esse non si sviluppino nè alla stessa epoca, nè nella stessa parte del blastoderma.

La *doccia primitiva* si sviluppa nella regione posteriore dell'area embrionale e, comparsa intorno alla 14ª ora di incubazione, essa raggiunge il suo massimo sviluppo verso la 20ª, cioè avanti la fine del primo giorno.

La *doccia midollare* invece non comincia ad apparire che dopo la 20ª ora nella parte anteriore dell'area embrionale, al davanti della linea primitiva; e mentre la prima prosegue nella sua evoluzione per dar luogo alla formazione del canale encefalo-rachidiano, la seconda comincia ad atrofizzarsi per poi scomparire.

Richiamata questa distinzione, veniamo a dir qualcosa in particolare sulla linea primitiva e sull'aspetto del blastoderma all'epoca della sua prima apparizione.

Se prescindendo dai fenomeni anteriori della segmentazione e della primitiva formazione dei foglietti, si prende in esame un blastoderma di circa 14 ore di incubazione, si vede che in esso l'*area trasparente* presenta nel suo centro una parte più oscura, leggermente ovale, a bordi indefiniti, che è la *macchia embrionale*. Al davanti di questa macchia embrionale, nella parte adiacente all'area lucida, si vede una linea curva di aspetto poco omogeneo, una specie di *falce* a concavità posteriore, formata da macchie irregolarmente chiare ed opache; è ciò che His chiamò *piega anteriore*, ma che è forse più proprio chiamare semplicemente *falce anteriore,* visto che in ltà non si tratta punto di una piega.

ulla linea mediana dei tre quarti posteriori della macchia brionale si vede una fascia antero-posteriore più oscura, : è appunto la linea primitiva; la sua parte anteriore è un più larga e più oscura (*testa* della linea primitiva) mentre

la sua estremità posteriore è meno oscura e più assottigliata (*coda* della linea primitiva).

Tra la testa della linea primitiva e la falce anteriore si trova una regione che non presenta ancora nulla di speciale e che si potrà chiamare *zona tergale* o dorsale, perchè è in essa che si formerà in seguito il dorso dell'embrione.

In tutto il primo periodo di sviluppo della linea primitiva, che si potrebbe chiamare periodo di accrescimento e che va in media dalla 14ª alla 22ª ora, la macchia embrionale si compone dunque di una parte anteriore, *zona tergale*, relativamente piccola e che non aumenta di estensione in questo periodo; e di una parte posteriore occupata dalla linea primitiva poi dalla doccia omonima, parte relativamente considerevole e la cui estensione diviene in questo spazio di sette od otto ore tripla o quadrupla di ciò che era primitivamente.

Quanto alla costituzione del blastoderma, essa è differente nelle due regioni. Nella zona tergale si trova alle sezioni un foglietto esterno ben limitato alle sue due superficie e un foglietto interno a limiti indefiniti, in via di formazione e che sembra dar origine agli elementi del foglietto medio od almeno dividere con questi elementi un'origine comune nelle sfere di segmentazione. Nella regione della linea primitiva invece si trova un foglietto interno ben limitato, mentre che il foglietto esterno presenta alla faccia profonda della linea primitiva una attiva proliferazione che sembra dar origine agli elementi del foglietto medio. A livello della *testa* della linea primitiva, punto di congiunzione delle due regioni sopraindicate, il foglietto medio presenta sotto questo rapporto dei caratteri misti, perchè sembra provenire ad un tempo dal foglietto esterno e da quello interno; infatti nel rigonfiamento che si osserva a questo livello e che può essere designato col nome di *rigonfiamento caudale*, vista la sua evoluzione ulteriore, i tre foglietti sono intimamente uniti e confusi tra loro.

Devo aggiungere, a proposito di questo primo periodo, che già intorno alla 18ª ora di incubazione è dato di riscontrare nella linea primitiva un sottilissimo filamento oscuro (scam-

biato da Baer colla corda dorsale) che ne percorre in modo un po' irregolare la parte centrale più chiara, che sta cioè sul fondo della doccia primitiva già formatasi e che appare interrotto qua e là. Questa formazione che può prendere il nome di Filamento assile o meglio epiassile, essendo al disopra dell'asse della doccia primitiva (*Axenfaden* di Dursy che se ne occupò pel primo in modo particolare) è composto di sfere un po' irregolari e di dimensioni variabili, circondate talora da uno straterello di albumina trasparente che le riunisce tra loro e alla superficie sottostante. Man mano che la doccia primitiva procede nella sua evoluzione, il filamento epiassile diventa sempre meno visibile in superficie, forse in causa dello spessore crescente della zona assile e di tutto il blastoderma; del resto anche alle sezioni i globuli epiassili si fanno sempre più rari ed alterati.

Nell'esistenza della linea primitiva al primo periodo ora menzionato ne succede un secondo che va in media dalla 23ª alla 32ª ora di incubazione, periodo durante il quale il solco primitivo formatosi si mantiene pressochè stazionario nelle sue dimensioni, mentre si osservano dei fenomeni molto attivi di sviluppo al davanti del solco stesso, nella zona tergale; è infatti in questa zona e soltanto in essa che si formano la doccia e le lamine midollari, la corda dorsale e le protovertebre.

Un terzo ed ultimo periodo nell'evoluzione che ci occupa va di solito dalla 33ª alla 50ª ora di incubazione, ed i fenomeni che lo caratterizzano possono essere riassunti dicendo, che mentre il corpo (dorso) dell'embrione formatosi nella zona tergale va sviluppandosi sempre più, la doccia primitiva subisce una regressione sempre maggiore, ma di cui è difficile di precisare i limiti, non potendosi che in modo ipotetico ammettere che essa si riduca a segnare il posto ed il principio della depressione o doccia cloacale. — Invece l'evoluzione ...la testa della linea primitiva o *rigonfiamento caudale*, può ...sere precisata in modo sicuro: dopo che il solco midollare ... il seno romboidale si sono chiusi al davanti di esso, questo ...gonfiamento si fa più voluminoso, sopratutto in grazia degli

elementi del foglietto medio, che vanno accumolandovisi, ed è a sue spese che si sviluppa poi la formazione caudale.

Per ciò che riguarda le connessioni dei tre foglietti durante tutta la fase della linea primitiva vale quello che se ne disse a proposito del suo primo periodo, poichè esse non mutano in modo essenziale: nella *zona tergale* il foglietto esterno è sempre nettamente delimitato e senza connessioni col foglietto medio, mentre questo è sempre più o meno confuso col foglietto interno; nella regione della linea primitiva è invece il foglietto interno che è nettamente limitato, mentre il foglietto medio aderisce a quello esterno in tutta la lunghezza del fondo della doccia primitiva; e questa disposizione farebbe supporre che il foglietto medio si formi nella prima zona a spese di una massa primitiva che gli sarebbe comune col foglietto interno, e nella seconda a spese di una massa primitiva che gli sarebbe comune col foglietto esterno. Ora si capisce come questa diversa disposizione del mesoderma nelle due regioni possa aver prodotto della confusione presso quegli autori che, occupandosi dell'istologia del blastoderma, invece di esaminare delle serie complete di sezioni, si sono basati sull'esame di qualche sezione il cui livello non era precisato. È chiaro che chi avrà studiato più specialmente delle regioni della zona tergale o di quella della linea primitiva sarà stato indotto ad attribuire al mesoderma un'origine esclusivamente entodermica od esclusivamente exodermica.

Ma non sarebbe opportuno l'entrare qui nella complessa e dibattuta questione dell'origine del mesoderma che ha dato luogo a tante teorie diverse (1). Ciò che mi interessava di richia-

---

(1) A noi pare che le osservazioni e i dati di fatto presentati dal Duval nel suo lavoro « Sulla formazione del blastoderma » siano tali da rendere ormai indiscutibile l'origine entodermica del foglietto medio, ed accettabile la spiegazione da lui data dei rapporti inversi del foglietto stesso nella regione anteriore ed in quella posteriore del blastoderma. I mesoderma si forma dappertutto per sdoppiamento dell'entoderma primi tivo, ma questo sdoppiamento presenta, rispetto alle altre formazioni de blastoderma, dei rapporti cronologici differenti nella parte anteriore (re gione tergale) e nella posteriore (regione della Linea primitiva). Nella re

mare erano semplicemente i rapporti che si osservano *di fatto* fra le diverse parti del blastoderma durante il periodo della linea primitiva; rapporti che ho avuto campo di constatare ripetutamente nelle numerose osservazioni fatte su blastodermi di pollo fissati nei primi due giorni di incubazione.

Ma per intendere ora quanto sia fondata l'opinione emessa già da diversi autori intorno al significato filogenetico della linea e della doccia primitiva negli uccelli, opinione in prò della quale noi crediamo di portare un contributo, è pur necessario il riandare brevemente alcuni fatti che concomitano la formazione e la comparsa della linea primitiva, non solo, ma che ne costituiscono, come vedremo ora, la parte essenziale.

Se si esamina il blastoderma di un uovo appena deposto, si trova che esso si compone di due soli strati, l'uno superiore (l'ectoderma) isolato inferiormente dalla *cavità di segmentazione*, costituito da una sola assisa di cellule ed avente già

---

gione ove appare dapprima la zona trasparente e che sarà poi la zona tergale, la *massa entodermica primitiva*, assotigliatasi in entoderma primitivo, non si sdoppia in entoderma e mesoderma che *dopo essersi saldata col margine superiore della cavità sottogerminale* (ossia quando non ha più alcuna connessione col foglietto esterno) dando luogo a un cercine entoderma-vitellino (*Bourrelet entoderma-vitellin* di Duval); e lo sdoppiamento è tale che il mesoderma definitivo appare dapprima soltanto nella parte mediana del blastoderma. Nella regione posteriore invece lo sdoppiamento avviene *prima* che si formi il cercine entoderma-vitellino, ossia quando l'entoderma primitivo è ancora unito all'ectoderma a livello della zona o fascia assile, ossia della linea primitiva; e lo sdoppiamento è tale, che non il mesoderma, come nel primo caso, ma l'entoderma definitivo appare soltanto nella regione mediana.

È bensì vero che a livello del fondo della doccia primitiva, l'*accrescimento* del mesoderma si fa a spese di una massa cellulare che è comune al foglietto medio e all'ectoderma; ma questa disposizione, lungi dal dover essere interpretata nel senso di un'origine ectodermica del foglietto medio, si può spiegare facilmente coll'embriologia comparata: diffatti la fascia zona assile è una regione intermedia ai due strati, una *regione ecto-odermica* analoga a quella che costituisce le labbra del blastoporo gli anfibi, ma che negli uccelli, per il fatto della separazione dell'en-erma definitivo, non conserva connessioni che col foglietto esterno; nde le apparenze che hanno potuto far pensare ad un'origine ectoder-a degli elementi di questa zona, e quindi del foglietto medio.

i suoi caratteri definitivi; l'altro inferiore (l'entoderma primitivo) limitato in alto dalla detta cavità di segmentazione e separato dai materiali sottostanti per mezzo della *cavità sottogerminale* che è l' omologo della cavità d' invaginazione dell'amphioxus, della cavità intestinale primitiva, della cavità della gastrula nei vertebrati inferiori e che, come è noto, va sempre più sviluppandosi mentre la cavità di segmentazione tende a scomparire. Giova notare però che le cellule del menzionato *entoderma primitivo*, a differenza di quelle dell'ectoderma, sono allo stato di sfere di segmentazione di volume vario e non costituiscono ancora un vero foglietto blastodermico, ma una massa irregolare a spese della quale si costituiranno da una parte l'entoderma, dall'altra il mesoderma. Si può dare a questa massa il nome di *massa entodermica primitiva*, e, man mano che si distende e si assottiglia, quello di *entoderma primitivo*, indicando appunto con tal nome che si tratta di uno strato il quale si dividerà ulteriormente in un mesoderma e in un entoderma *definitivo* (1).

Se portiamo ora la nostra attenzione sul margine del blastoderma, noi vediamo che dalla fine della segmentazione fino al momento dell'apparsa della linea primitiva, esso è successivamente costituito in modo diverso. Nella sua prima forma esso è ingrossato formando un *Cercine marginale* (*Bourrelet blastodermique* di Duval; *Randwulst* di Gœtte che lo descrisse pel primo) a livello del quale l'ectoderma si continua coll'entoderma, che qui è costituito da diverse assise di cellule e prende una gran parte alla costituzione del Cercine stesso.

---

(1) Parlando del blastoderma di un uovo *appena deposto* noi accenniamo semplicemente al tipo che si presenta *di solito* in tale momento, poichè lo stato del blastoderma a quell'epoca può presentare delle differenze di sviluppo relativamente grandi. Ad ogni modo tra lo stadio detto della fine della segmentazione e lo stadio a tre foglietti ne esiste uno conforme a quello indicato. E se alcuni autori non lo hanno constato, ciò significa che essi hanno fatto le loro ricerche su dei blastodermi già alquanto avanzati nel loro sviluppo, o che si sono accontentati di alcuni tagli in una sola regione ed hanno potuto così scambiare con un fatto generale ciò che non era che un accidente locale.

Ma in seguito il foglietto esterno si separa dall'entoderma primitivo lungo il margine blastodermico, e mentre il primo va man mano distendendosi liberamente sulla massa del vitello, il margine dell'entoderma si salda tutto all'intorno col bordo superiorê della cavità sottogerminale (*Rempart vitellin* di Duval) il che avviene fra l'8ª e la 12ª ora.

La scomparsa del *cercine marginale* non avviene però contemporaneamente su tutta la periferia del blastoderma, ma, incominciata alla sua parte anteriore, va successivamente manifestandosi dall'avanti all'indietro sulle porzioni laterali della periferia stessa, man mano che tutta l'area blastodermica va aumentando di raggio. Di modo che, in ultimo, anche le sezioni trasversali fatte nelle parti posteriori del blastoderma non presentano più traccia del cercine marginale, cioè di quella regione periferica dove l'ectoderma si continuava nella massa dell'entoderma primitivo.

Ma, se questa disposizione non si incontra più ai margini del blastoderma, essa si manifesta ancora *nella regione mediana della sua parte posteriore*, come rivela tutta la serie delle sezioni fatte a quel livello e che presentano un ispessimento centrale. Ora questa fascia mediana antero-posteriore (*Plaque axiale* di diversi autori francesi) lungo la quale i due foglietti blastodermici presentano i rapporti caratteristici del cercine marginale e che consiste quindi essenzialmente in una massa entodermica primitiva fusa cogli elementi dell'ectoderma, non rappresenta altro che il primo stadio della linea primitiva. Questa formazione non risulta dunque, come ammettono alcuni autori, dallo spostamento di cellule che convergerebbero dalla periferia verso il centro per accumularsi in un cordone mediano, ma risulta da ciò, che durante l'estensione in superficie del blastoderma il cercine marginale lascia alla parte posteriore del blastoderma stesso n tratto che continua ad avere la sua composizione caratteistica, e che quando il cercine è scomparso dapertutto, il ratto in quistione lo rappresenta ancora posteriormente lungo na fascia che *sembra formarsi* dall'indietro all'avanti nel

blastoderma, ma che in realtà è stata lasciata dall'avanti all'indietro man mano che il cercine si spostava in questo senso obbedendo al movimento di espansione centrifuga del disco blastodermico stesso.

Non è però raro il caso che la fascia o *zona assile* in quistione si presenti come composta di due metà laterali, ossia offra una immagine simile a quella che darebbero due tratti rettilinei del cercine marginale saldati l'uno all'altro coi loro bordi liberi; vedremo in seguito il significato e l'importanza di questo fatto.

Da quanto abbiamo esposto finora risulta che la zona o fascia assile e la linea primitiva non rappresentano che due fasi successive di una stessa formazione. Ci resta ora a dire qualcosa della ragione per la quale la maggior parte degli embriologi non ha tenuto conto che della linea primitiva propriamente detta, staccantesi come un tratto oscuro sulla parte posteriore dell'area trasparente, o, se si vuole, non ha preso in esame e descritto la zona assile che in un periodo relativamente avanzato, considerandola così come una formazione tardiva di cui non potè quindi stabilire i rapporti preesistenti col cercine marginale.

E la ragione probabile è questa, che in sul principio la cavità sottogerminale rimane allo stato di una stretta fessura in tutta la metà posteriore del blastoderma, precisamente nella regione della zona assile, e non si è ancora ampliata in una profonda escavazione che nella metà anteriore; in altri termini l'*area trasparente* non esiste allora che nella metà anteriore del blastoderma. Ora gli ispessimenti locali di questo sono difficilmente visibili dalla superficie quando non lo siano per trasparenza: anche quando si distacca sott'acqua un blastoderma del periodo in quistione e che lo si riceve su una lamina di vetro per esaminarlo a luce trasmessa, uno strato di vitello resta sempre aderente alla faccia inferiore del blastoderma in tutti i punti dove la cavità sottogerminale non ha raggiunto un certo grado di ampiezza; dimodochè, al difuori della regione che corrisponde all'area trasparente ed in

cui la supercie inferiore del blastoderma è affatto libera di vitello, tutto il resto è opaco e non lascia distinguere che difficilmente le differenze di spessore che può presentare il blastoderma. Per questa ragione anzi è opportuno il distinguere, come fa il Duval nella storia della linea primitiva una fase di *formazione* ed una fase di *apparizione*.

A un momento dato la formazione della linea primitiva si arresta, cioè i tre foglietti del blastoderma si separano completamente l'uno dall'altro in un punto che sarà l'estremità posteriore della linea primitiva, e si stendono all'indietro come fanno ai lati ed all'innanzi, ciascuno secondo il suo modo speciale di estensione. Questo arresto nella formazione della linea primitiva, la quale ha luogo con ogni probabilità prima che essa sia apparsa del tutto grazie all'estensione all'indietro dell'area trasparente, sembra prodursi con una grande irregolarità come mostrano gli aspetti diversissimi che può presentare in seguito l'estremità posteriore della linea primitiva stessa. Talora essa devia da un lato, tal'altra presenta una specie di allargamento irregolare, qualche volta infine essa si biforca in due rami brevi di cui l'insieme può richiamare l'aspetto di una falce o di una mezzaluna; ed è quest'ultimo aspetto che ha specialmente fissato l'attenzione di alcuni autori; il Koller, il Kupffer ed il Bambecke hanno designato quella speciale disposizione col nome di *Falce* (Sichel) da non confondersi colla falce anteriore di cui abbiamo parlato da principio.

Del resto l'aspetto della così detta *Falce* di Koller può variare assai pur conservando, per convenzione, lo stesso nome. In alcuni dei più giovani blastodermi di pollo da me esaminati, la falce (che va scomparendo ben presto e che è raro di trovare ben distinta) appariva come una semplice dilatazione nosteriore dalla linea primitiva.

Su ciò che si potrebbe chiamare la *funzione embriogenica* ella linea primitiva gli autori non sono d'accordo, e mentre ediamo embriologi illustri come Balfour considerare la linea rimitiva come un rudimento che per poco o per nulla prende

parte alla formazione dell'embrione; altri, e primo fra questi il Kölliker tendono a dimostrare che la linea primitiva, oltre al generare per proliferazione una gran parte almeno del mesoblasto embrionale e forse dell'entoblasto cordale, entra poi per una parte considerevole della sua lunghezza a costituire il tronco dell'embrione. A questa trasformazione dall'avanti all'indietro della linea primitiva in parti dell'embrione, piuttosto che ad atrofia interstiziale, attribuiscono anzi il Bellonci ed altri il decrescimento successivo della linea primitiva stessa.

---

Esposti così i punti più importanti che riguardano la linea primitiva degli uccelli dal punto di vista morfologico, non mi resta che ad accennare al significato filogenico che le venne già attribuito da diversi autori e ad alcuni fatti osservati finora in certe specie e che vengono in appoggio di tale interpretazione.

Quantunque fin dal 1877 il Rauber (*Primitivstreifen und Neurula der Wirbelthiere*) avesse tentato un ravvicinamento fra la Linea primitiva degli uccelli ed il blastoporo od orificio rusconiano dei batraci, pure si considera in generale Balfour come il primo che abbia formulato la vera *omologia* che esiste fra quelle due formazioni (*Comparative Embryology*, T. II, 1881); omologia ch'egli stabilì specialmente in base alle forme intermediarie fornitegli dai suoi studi anteriori sull'embriologia dei pesci cartilaginei (1).

---

(1) Non entrando nel quadro di questa mia Nota l'esposizione di tutti gli argomenti che militano in favore dell'omologia tra linea primitiva degli uccelli e il blastoporo dei batraci, mi accontenterò di accennare qui ad un'analogia che non si può a meno di riconoscere tra certe parti del blastoderma degli uccelli, alle quali si è già accennato, ed altre che si osservano in quello dei batraci, analogia che, come si vedrà, viene a rendere sempre più probabile la corrispondenza tra le due formazioni in discorso.

È noto che la cavità intestinale dell'uovo dei batraci, cavità che è l'omologo della cavità sottogerminale degli uccelli, comunica coll'esterno a livello della sua estremità posteriore per un orificio detto ano di Rusconi;

È giustizia però il ricordare che fino dal 15 maggio 1880 il prof. Duval di Parigi aveva segnalato molto esplicitamente la detta omologia in una comunicazione alla *Société de biologie*.

In quella comunicazione il Prof. Duval osservava giustamente, che per comprendere l'omologia in quistione bisogna ricordare anzitutto che l'ano di Rusconi nei batraci ha un doppio significato; da un lato rappresenta il luogo ove si fa

---

che questo orificio circolare, al suo primo apparire, non è circoscritto che sul suo bordo anteriore, e segna all'indietro della parte dell'uovo dove appariranno i primi rudimenti dell'embrione un'incavatura in forma di mezzaluna, la *falce rusconiana;* questa falce forma un labbro lungo il quale il foglietto esterno o ectoderma si ripiega per continuarsi col foglietto interno o entoderma; all'indietro, là dove l'orificio rusconiano non è ancora nettamente definito, esso è limitato dalle grosse sfere di segmentazione, le quali sono l'omologo del vitello sparso di nuclei che forma il pavimento e sopratutto i contorni del pavimento della cavità sottogerminale. Ora tutte queste disposizioni si ritrovano nella incavatura che si osserva talora distintamente nel bordo posteriore del blastoderma negli uccelli, sopratutto in quelli di piccolo volume; e difatti, non è essa limitata all'indietro da globuli vitellini nucleati analoghi a quelli che hanno lo stesso rapporto colla falce rusconiana della rana? e non forma essa del pari un grosso labbro a livello del quale l'ectoderma si continua coll'entoderma? E seguendo questo labbro dall'alto al basso non giungiamo forse nella cavità sottogerminale, omologa della cavità intestinale primitiva del batrace? Pare dunque che si sia autorizzati ad adoperare l'espressione *falce rusconiana* per l'uccello come per il batrace.

Ma v'ha di più: mentre la falce rusconiana del batrace si completa per diventare l'orificio circolare detto ano di Rusconi, una piccola massa di cellule vitelline corrispondente al suo margine posteriore, invece di essere respinta in dentro come tutto il resto di dette cellule, si solleva e viene a sporgere all'indietro della falce, e più tardi, circoscritta dall'ano di Rusconi, vi fa ernia sotto forma di un tappo bianco conosciuto sotto il nome di *tappo di Ecker.* Ora il Duval osservò che mentre nella rana il detto tappo viene ad essere completamente respinto in basso, nel rospo invece una parte di esso diventa libero e si distende in un modo più o meno regolare sul fondo del solco longitudinale che risulta dalle ultime trasformazioni dell'ano di Rusconi. Non ci par quindi possibile di negare che questa disposizione e questi fatti osservati dal Duval nel rospo debbano avere uno stretto rapporto con quelli cui abbiamo accennato da principio a proposito della linea primitiva del pollo, nè che i *globuli epiassili* di cui si è parlato allora, corrispondano per la loro origine alle sfere vitelline (globuli di Ecker) rimaste all'esterno dopo l'occlusione dell'ano Rusconiano e sparse longitudinalmente al suo livello.

l'occlusione della vescicola blastodermica, ossia dove si chiude il foglietto esterno dopo aver circondato tutto il vitello colle sue sfere di segmentazione; dall'altro rappresenta il luogo ove incominciano a mostrarsi i primi indizi dell'embrione, cioè l'origine del foglietto medio, che appare come una produzione di cellule a spese della regione dove il foglietto esterno ed il foglietto interno sono saldati insieme, o meglio sembrano ripiegarsi o continuarsi l'uno coll'altro (margine dell'ano di Rusconi). Ora, nel pollo, visto il gran volume del vitello, l'avvolgimento per parte del blastoderma domanda parecchi giorni, mentre le prime traccie dell'embrione appaiono fin dalle prime ore dell'incubazione; abbiamo dunque necessariamente in questo caso divisione di lavoro, poichè la formazione complessa detta ano di Rusconi, nei batraci, è qui distinta nelle sue due parti costituenti che si producono a una gran distanza l'una dall'altra: da un lato l'occlusione blastodermica che ha luogo colla saldatura delle labbra opposte del foglietto esterno giunto al polo inferiore del tuorlo (ombelico ombelicale di Duval), d'altro lato il luogo ove i due foglietti, esterno e interno, si saldano e a livello del quale comincia la produzione del foglietto medio (1). Questo luogo in cui i due foglietti primitivi sono confusi, occupa dapprima il margine posteriore della calotta blastodermica, ma si allunga seguendo il movimento di espansione della calotta stessa; esso prende quindi la forma di una zona lineare (la *zona assile* di cui abbiamo parlato più indietro) lungo la quale le cellule blastodermiche sono disposte in modo omogeneo, vale a dire che non si può, su una sezione, indicare i limiti tra il foglietto esterno e il foglietto interno. Ora è appunto questo il carattere delle labbra dell'ano di Rusconi, il carattere del tessuto della linea primitiva. Se questa linea presentasse nel pollo un

(1) Oggi, specialmente dopo le ricerche del Duval stesso, dovendosi ammettere che il foglietto medio deriva dall'*entoderma primitivo* non si può dir più che la formazione di quel foglietto comincia sulle labbra dell'ano di Rusconi, ma soltanto che su queste labbra avviene con particolare attività la proliferazione degli elementi del disco mesodermico.

orificio su un punto qualunque della sua estensione, l'omologia di essa e dell'ano di Rusconi sarebbe evidente senz'altro esame.

Nel pollo (diceva allora il Duval) non abbiamo mai potuto vedere allo stato normale una tale disposizione, ma su un blastoderma dove cominciava a svilupparsi un mostro doppio formato da due doccie midollari riunite alla loro estremità anteriore, e divergenti all'indietro, noi abbiamo constatato che ogni linea primitiva, facente seguito a ciascuna doccia midollare presentava alla sua parte posteriore un orificio nettamente limitato e che dava accesso alla cavità germinativa (futura cavità intestinale); qui, senza dubbio, in seguito ad un ritardo nello sviluppo della linea primitiva, questa si presentava dunque sotto la forma di un vero ano Rusconiano molto allungato, quasi lineare. Normalmente invece questa configurazione è così accentuata e si produce così rapidamente che l'esistenza di un orificio non può essere constatata, almeno nel pollo. Vi è per così dire abbreviazione nel processo di formazione, di modo che l'*anus* Rusconiano, invece di passare successivamente dallo stato di orificio circolare a quello di fessura, poi a quello di linea piena risultante dalla saldatura delle due labbra della fessura, affetterebbe fin da principio il tipo di linea piena.

Dirò subito che, appunto nella classe degli uccelli, le ricerche degli embriologi dimostrarono che la presenza di un vero blastoporo si può considerare come normale in alcune specie: nel Melopsittacus undulatus (Braun), nel passero (Kupffer e Bambecke), nell'anitra (Bellonci). Mentre d'altro lato il Duval, nel suo pregevole lavoro del 1884 sulla Formazione del blastoderma nel Pollo, dopo aver descritto nell'usignuolo un caso di perforazione del cercine marginale del blastoderma nella sua estremità posteriore (pag. 82), parla un blastoderma di *pollo* di quattro a cinque ore di incubazione, il quale, sezionato, gli rivelò nella sua parte posteriore e lungo la zona assile (Plaque axiale di Duval) una a fessura lineare antero-posteriore le cui labbra avevano

appunto la costituzione del cercine blastodermico. Fatto che tenderebbe a dimostrare come la zona assile corrisponda davvero a due parti che crescono parallelamente dall'avanti all'indietro, e le quali, contigue e saldate in via normale, possono in via eccezionale rimanere distinte e separate in una parte della loro lunghezza.

Le osservazioni che io posso aggiungere in proposito a quelle dei miei predecessori sono in numero di cinque e riguardano tutte il blastoderma del pollo domestico. Due di esse si riferiscono ad orifici constatati all'estremità posteriore del blastoderma, nel punto corrispondente alla *Falce* di molti autori; altre due ad orifici esistenti all'estremità anteriore della linea primitiva (fossetta anteriore); l'ultima, ad una fessura lineare osservata in un blastoderma mostruoso nel quale la linea primitiva, a metà circa della sua lunghezza, si biforcava dando luogo alla figura di un *y* rovesciato (λ).

Esporrò qui in poche parole quanto mi fu dato di osservare riguardo alla linea primitiva, in questi cinque blastodermi che ho studiato prima di fronte e poi nelle loro sezioni, riservandomi di far dopo qualche breve considerazione intorno al significato delle anomalie in discorso.

I primi due blastodermi appartenevano ad uova che avevano subìto all'incirca dodici ore di incubazione, e che, malgrado questo, forse per uno sviluppo un po' affrettato, presentavano già una traccia abbastanza marcata della linea primitiva. In entrambo i casi l'esame *di fronte*, a luce trasmessa ed a luce riflessa mi rivelò sulla parte posteriore e mediana del blastoderma una depressione imbutiforme avente presso a poco la figura di un triangolo isoscele, disposto simmetricamente rispetto la linea mediana e precisamente colla base all'indietro, e il vertice dell'angolo opposto all'avanti. La base del triangolo però non era limitata così nettamente come gli altri due lati, ed andava a confondersi collo stesso margine posteriore del blastoderma che appariva in questo punto quasi rettilineo e di una struttura meno compatta e meno re-

golare che in tutto il resto della sua estensione; il vertice dell'angolo opposto che giaceva sulla linea mediana sfumava per così dire in quella prima traccia di linea primitiva cui ho accennato. Nel fondo della descritta depressione imbutiforme era visibilissimo anche a piccolo ingrandimento un orificio press' a poco circolare a contorno netto e che attraversava tutto lo spessore del blastoderma, nell'un caso sulla linea mediana, nell'altro alquanto a sinistra di essa.

In uno di questi due casi si osservavano alla superficie della parte più profonda della depressione dieci o dodici globuli vitellini, alcuni dei quali nucleati, e molto simili a quelli che abbiam veduto costituire qualche volta un *filamento epiassile.*

Quantunque l'esame di fronte a forte ingrandimento escludesse assolutamente il dubbio che la detta apertura anzichè naturale fosse dovuta alle manipolazioni, procedei alla sezione dei rispettivi blastodermi. Ora, tutta la serie delle sezioni fatte in direzione trasversale, ossia perpendicolare all'asse del futuro embrione, non fece che confermare l'esistenza e l'estensione dell'apertura accennata rivelando nei margini di essa la struttura caratteristica delle labbra di un orificio ruscuniano *ossia la fusione dell'entoderma e dell'ectoderma in una massa unica ed omogenea di elementi.*

I due blastodermi che presentavano un'apertura all'estremità anteriore o testa della linea primitiva furono aperti dopo 20 ore di incubazione. La linea primitiva, che aveva raggiunto oramai un forte sviluppo, era normale in tutta la sua lunghezza, meno che alla sua estrema parte anteriore ove si mostrava oscura e compatta più del consueto, ed ove (specialmente in uno dei due casi) il *rigonfiamento caudale* raggiungeva un'evidenza insolita. In entrambi i blastodermi il fondo del solco primitivo, a livello della così detta fossetta anteriore era aperto, dando luogo ad una sottile fessura quasi rettilinea, visibile a lieve ingrandimento e di una lunghezza che variava da $^1/_{20}$ ad $^1/_{25}$ di quella della linea primitiva stessa. Ed anche in questi due casi la serie delle sezioni praticate dimostrò che l'apertura attraversava completamente il blasto-

derma e che i margini di essa avevano i caratteri propri delle labbra del blastoporo come si osserva nei batraci. Di più le otto o dieci sezioni immediatamente successive a quelle passanti per l'orificio presentavano nella parte mediana un solco primitivo non a fondo leggermente e regolarmente concavo come di solito, ma approfondantesi ad angolo acuto nello spessore della zona assile, come se questa fosse realmente costituita da due parti distinte, da due tratti rettilinei di cercine blastodermico addossati e saldati tra loro. In uno di questi blastodermi non ho trovato (come del resto avviene quasi sempre) che qualche traccia del filamento epiassile; ma nell'altro i globuli giacenti sul fondo del solco primitivo erano singolarmente abbondanti specie alla sua parte anteriore.

La quinta ed ultima anomalia osservata si riferisce, come dissi, ad un blastoderma mostruoso (24 ore di incubazione) nel quale la linea primitiva, a metà circa della sua lunghezza, si biforcava in modo da richiamare nel suo aspetto una lettera *y* rovesciata (⅄). Uno dei rami divergenti, il più lungo ed il più marcato, si manteneva presso a poco nella direzione longitudinale, mentre l'altro, più breve ed a limiti più sfumati, si dirigeva bruscamente a destra dell'asse embrionale. Al punto di divergenza dei due rami della linea primitiva, la quale presentava in quasi tutta la sua estensione un solco bene sviluppato, esisteva una infossatura di forma irregolare e sul fondo di questa un orificio pure irregolare e molto più ampio di quelli constatati nei primi due blastodermi. Abbondantissimi erano i globuli vitellini sparsi sulla superficie dell'ectoderma in prossimità dell'orificio descritto e sul fondo del solco primitivo, almeno nel suo ramo anteriore unico. L'esame delle sezioni trasversali fatte lungo tutta la parte posteriore di questo blastoderma mostrò, come nei casi precedenti, il rapporto di continuità del foglietto interno col foglietto esterno e la proliferazione del foglietto medio dalla massa comune ed omogenea costituente a quel livello la zona o fascia assile.

---

I fatti esposti, uniti a quelli osservati da altri autori in altre specie di uccelli, mi pare che contribuiscano a dimostrare che la fascia o zona assile, colla corrispondente linea primitiva, debba realmente essere considerata come una formazione risultante da una doppia traccia lasciata dal cercine marginale nella regione mediana posteriore del blastoderma durante la sua progressiva estensione centrifuga; traccia di cui le due metà sono normalmente saldate fra loro, ma possono in dati casi essere separate in qualche punto dando luogo ad orifici od a fessure più o meno estese. D'altro canto i rapporti dei foglietti embrionali a livello dei detti orifici e la singolare abbondanza di globuli vitellini che si osserva talora in prossimità di essi rendono strettissima, per le ragioni brevemente accennate più sopra, l'analogia tra la formazione complessa della linea primitiva e quella che prende nei batraci il nome di Orificio Rusconiano, anche riguardo ai rapporti di questo col tappo vitellino.

È bensì vero che la posizione delle aperture eccezionalmente osservate non corrisponde sempre, rispetto all'insieme delle parti del blastoderma, a quella dell'orificio rusconiano, ma, dopo i fatti e le considerazioni esposte, ci pare assolutamente lecito il considerare *tutta la linea primitiva* come un blastoporo rudimentale, le cui labbra sono saldate in una specie di rafe mediano antero posteriore; e se questo blastoporo rudimentale presenta delle perforazioni che dimostrano la sua parentela col blastoporo degli altri vertebrati, queste perforazioni potranno riscontrarsi in tutta la sua estensione, quantunque sembri (anche in base alle osservazioni fatte dagli altri) che le due estremità della linea primitiva ne siano la sede preferita.

Del resto, qualunque siano le modalità di formazione della a primitiva che si vogliano ammettere, sta il fatto che la n maggioranza degli embriologi è d'accordo nell'attribuire sistema della linea primitiva (compresavi la Falce) un sificato filogenetico importantissimo considerandola come l'*o*-*'ogo*, oltre che della linea primitiva dei rettili, anche del

blastoporo od ano di Rusconi degli anfibi, formazione a cui corrisponde e per la propria natura e rispetto alla genesi dei foglietti embrionali. Giova osservare però che questa *omologia* può essere parziale o totale e che sono a considerarsi in questa quistione tre possibilità:

1° che l'antico blastoporo si sia puramente e semplicemente chiuso; 2° che prima di chiudersi si sia spostato in tutto o in parte; 3° che ad esso si sia aggiunta qualche nuova formazione per costituire insieme al blastoporo chiuso ciò che è oggi la linea primitiva; ipotesi questa che per diverse ragioni appare come molto probabile. Naturalmente la quistione si collega a quella molto complessa ed ancora oscura dei canali neurenterici ed amniallantoidei nelle diverse classi. Io mi accontenterò di ricordare qui che la linea primitiva degli uccelli, allorchè raggiunge il suo massimo sviluppo arriva ad un punto molto anteriore a quello cui corrisponde il blastoporo dei vertebrati inferiori.

Tuttavia, per quanto è noto finora, il vero canale neurenterio si apre negli uccelli nella fossetta anteriore del solco primitivo *soltanto quando questa si è portata molto indietro*, avvicinandosi così alla regione dove prima trovavasi il solco della Falce; ed allora quel canale corrisponde esattamente, anche per la posizione rispetto alle formazioni embrionali, a quello dei rettili ed anche a quello degli anfibi, cioè alla parte anteriore del blastoporo dei vertebrati inferiori.

Adunque la linea primitiva degli uccelli corrisponde perfettamente a quella dei rettili e degli anfibi solo quando si è retratta verso la falce; e il solco primitivo corrisponde all'introflessione dei rettili sol quando si è raccorciato e ridotto presso il luogo dove erasi formato il solco della falce. Per cui quando nella fossetta anteriore della giovane linea primitiva degli uccelli si apre un blastoporo, esso non corrisponde rigorosamente, pel posto, a quello embrionale dei rettili e degli anfibi, ma dovrebbe considerarsi come una nuova formazione. Certo però che questo spostamento del blastoporo non altera essenzialmente la forma generale della gastrula.

Tanto nel rapporto puramente ideale, quanto nel rapporto filogenetico, l'estensione in avanti del processo simile a quello per cui si apre il blastoporo è di poca importanza morfologica e nulla toglie all'omologia della linea primitiva col blastoporo dei vertebrati inferiori: il blastoporo non solo è in se stesso un organo in continuo movimento, ma può anche spostarsi facilmente rispetto all'embrione. Il Bellonci ha dimostrato a proposito dell'Axolotl che il blastoporo nella stessa specie può cangiare di posto. Inoltre possiamo ricordare che il blastoporo vitellino delle forme meroblastiche è certamente omologo ad una parte del blastoporo degli anfibi, benchè sia così spostato nella sfera vitellina. In tutti questi casi il movimento e lo spostamento non alterano per nulla le essenziali relazioni, e la gastrula nella sua totalità resta la stessa.

La linea primitiva dei mammiferi deve essere interpretata come quella degli uccelli; essa rappresenta un momento nel processo generale della gastrulazione. Anche nei mammiferi si forma un canale neurenterico o intero o rudimentale (Lieberkühn-Heape-Braun-Kölliker), il quale ha lo stesso significato di quello degli uccelli. Possiamo dire dunque che la gastrulazione dei vertebrati, benchè si determini in molte particolari forme dovute alla varia costituzione dell'ovo, pure mantiene essenzialmente sempre lo stesso tipo.

Laboratorio Fisiologico
della R. Univ. di Pavia, 1° giugno 1889.

## *Bibliografia.*


**Dursy**, « Der Primitivstreif des Hühnchens », Leipzig, 1867.

**His**, « Untersuchungen über die erste Anlage des Wirbelthierleibes », Leipzig, 1868.

— « Neue Untersuchungen über die Bildung des Hühnerembryo » (*Archiv f. Anat. und Entwickel.*, 1877).

**Waldeyer**, « Bemerkungen über die Keimblatter und den Primitivstreifen bei der Entwickelung des Hühnerembryo » (*Zeitschrift für rat. Med.*, 1869).

**Gœtte**, « Beiträge zur Entwickelungsgeschichte des Wirbelthiere » (*Arch. f. mikr. Anat.*, 1874).

**Rauber**, « Primitivstreifen und Neurula der Wirbelthiere ». Leipzig, 1877.

**Disse**, « Die Entwickelung des mittleren Keimblattes im Huhnerei » (*Arch. f. mikr. Anat.*, 1878).

**Mathias-Duval**, « Études sur la ligne primitive de l'Embryon de poulet », Paris, 1878.

— « De la formation du blastoderme dans l'œuf d'oiseau », Paris, 1884.

**Gasser**, « Der Primitivstreifen bei Vogelembryonen », 1879.

— « Beiträge zur Kenntniss der Vogelkeimscheibe » (*Arch. f. Anat. und Entwickel.*, 1882).

**Wolff**, « Ueber die Keimblattes des Huhnes » (*Arch. f. mikr. Anat.*, 1882.

**Bellonci**, « Intorno alla formazione della linea primitiva e del solco primitivo nella gastrula dell'Axolotl » (*Rendic. del R. Istituto Lombardo*, 1883).

— « Blatosporo e linea primitiva dei Vertebrati » (*Atti della R. Accad. dei Lincei*, 1884).

**Braun**, « Die Entwickelung des Wellenpapageies » (*Arbeiten aus dem zool. zoot. Institut in Wurzburg*, Bd. V).

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XIII. N. 11.

Istituto Anatomo-patologico della R. Università di Padova.
Diretto dal Dott. A. Bonome, libero docente di Anatomia patologica

SUL

# TRASPORTO RETROGRADO DEGLI EMBOLI NELLE VENE

## E SULL'EMBOLIA CROCIATA

OSSERVAZIONI ANATOMICHE

DEL DOTTOR

A. BONOME

Incaricato dell'Insegnamento dell'Anatomia Patologica.

Il trasporto a distanza di alcuni prodotti morbosi nell'organismo umano non ha luogo costantemente colle stesse leggi, secondo cioè il noto schema indicato da Virchow; ma, come risulta da alcune osservazioni anatomiche e da ricerche sperimentali, è possibile talora una migrazione tutto affatto anomala.

Nella patologia umana sono stati invero registrati dei casi in cui un corpo solido, staccatosi da un focolaio morboso, in luogo di essere trasportato dalla corrente sanguigna o linfatica fino al suo punto d'arresto, ha migrato a ritroso della medesima per dei tratti più o meno estesi, superando la forza contraria della stessa corrente.

Non meno interessanti, quantunque senza dubbio più frequenti, sono i casi registrati, in cui una massa embolica proveniente dal sistema venoso della grande circolazione è passata nel sistema aortico, senza attraversare il circolo polmonare, dando luogo alla cosidettà embolia paradossa (Zahn)

od embolia crociata. Se si tien conto che su 711 cadaveri sezionati da Zahn (1) il foro di Botallo è stato trovato pervio 139 volte, cioè nel 19,5 per cento dei casi, si comprende come la possibilità di una simile eccezione alla regola nella migrazione degli emboli abbia da essere più frequente di quanto non sia stato per il passato sospettato.

La migrazione a ritroso è stata invece finora riscontrata in un numero assai limitato di casi al tavolo anatomico, quantunque le esperienze di Morgagni (2), di Nysten (3), di Magendie (4), di Gaspard (5) e di Amussat (6) abbiano dimostrato come bolle d'aria e goccioline di grasso o di mercurio metallico, introdotte nella vena giugulare, vengano trasportate centripetamente dalla corrente venosa soltanto fino al cuore e di là non di rado, in luogo di passare nel piccolo circolo, penetrino, a ritrorso della corrente, nelle vene coronarie cardiache o nella vena cava ascendente e, migrando sempre in senso contrario alla direzione della corrente, giungano talora nelle vene del fegato od in quelle dei reni.

Secondo gli esperimenti di Poiseuille, una corrente di rigurgito nel sistema delle vene si verificherebbe ogniqualvolta si eserciti una compressione su di un vaso venoso, fino al punto da occluderne il lume.

Ma ad onta di simili risultati sperimentali, le modalità di fatto per cui quest'anomala migrazione degli emboli avviene, nell'organismo umano, non sono ancora del tutto chiare, poichè non è escluso che esistano delle condizioni tutte proprie dell'organismo umano ammalato capaci di favorire delle varia-

---

(1) Zahn, « Ueber paradoxe Embolie und ihre Bedeutung für die Geschwülstmetastase » (*Virchow's Arch.* Bd. 115, H. I, 1889).

(2) Morgagni, « De sedibus et causis morborum », Epist. V, art. 17-30.

(3) Nysten, « Recherches sur la physiologie et la chimie pathol. » Paris, 1811.

(4) Magendie, « Lehrbuch der Physiologie », übersetzt von Hofacher, 1826.

(5) Gaspard, *Journal de Phys. exp.*, 1822, II, IV e V.

(6) Amussat, « Recherches sur l'introduction accid. de l'air dans les veines » (*Bulletin de l'Accadémie de méd.* 1839).

zioni nella pressione e nel movimento del sangue, condizioni che non vengono esattamente riprodotte in un esperimento sugli animali.

D'altro lato il materiale anatomico che valga a dimostrare le varie modalità per cui si effettua il trasporto retrogrado degli emboli è tuttora assai scarso. Esso si limita infatti alle osservazioni di Cohn, di Heller, e di Recklinghausen. Cohn (1) riferisce il caso di un individuo che, in seguito ad uno scuotimento, presentò cianosi ed edema intenso al braccio ed alla mano, per un embolismo retrogrado della vena succlavia corrispondente; l'individuo aveva dei trombi antichi e recenti nel seno longitudinale superiore della dura madre, e l'A. argomenta che, in seguito allo scuotimento, alcune di queste masse trombotiche abbiano potuto discendere lungo la giugulare fino al tronco innominato, e di là ritrarsi nella vena succlavia. In questo caso però non sarebbe possibile di escludere la trombosi autoctona della vena succlavia.

Nel caso di Heller (2) si trattava di un carcinoma ulceroso del cieco e dell'ileo, che, oltre all'aver dato metastasi ai gangli linfatici mesenterici, retroperitoneali e mediastinici, ha determinata la formazione di un piccolo nodo secondario in un ramo venoso del fegato.

Assai più dimostrativi sono i tre casi descritti dal Recklinghausen (3), due dei quali si riferiscono alle vene renali e alle polmonari, che, al pari delle vene coronarie, delle cave, delle sopraepatiche e dei tronchi venosi innominati, sono sprovviste di valvole, e nelle medesime il sangue circola sotto una pressione debolissima, per effetto quasi, si può dire, di un'aspirazione che si compie dalle vene maggiori o dagli spazi venosi con cui stanno in rapporto (orecchiette). — Tale pres-

---

(1) Cohn, « Klinik der embolischen Gefässkrankheiten », Berlin, 1860.

(2) Heller, « Zur Lehre von den metastatischen Prozessen der Leber » (Deutsch. Arch. f. k. Medicin, 1870, VII, 127).

(3) Recklinghausen, « Ueber die venöse Embolie und den retrograden Transport in den Venen und in den Lymphgefässen » (Virchow's Arch., C, 1885).

sione nelle vene renali talora è da considerarsi come negativa, stando a quanto dimostra il caso osservato da Lücke in un uomo, in cui lo strappamento di un rene, senza previa legatura dei vasi, non era seguito da alcuna emorragia da parte del rene.

Nel terzo caso di Recklinghausen si trattava parimenti di embolia retrograda nel rene, ma non risulta che i vasi sanguigni fossero interessati e molto probabilmente il trasporto retrogrado si era effettuato per le vie linfatiche, in seguito ad un cancro dei ganglî prelombari e del peritoneo.

Come risulta adunque dalle osservazioni anatomiche ora citate, l'embolia retrograda è stata riscontrata sempre in quelle sezioni dell'albero vascolare ove la pressione è piuttosto debole. Questa sembra quindi una delle condizioni che, al pari della mancanza di valvole (vasi renali-vasi linfatici), ha una grande importanza nella migrazione a ritroso delle masse emboliche.

Che anche il peso specifico ed il volume dell'embolo possano avere una certa influenza sulla migrazione retrograda, apparirebbe dimostrato tanto da alcuni fatti sperimentali, quanto da osservazioni anatomiche.

I corpi dotati di alto peso specifico possono facilmente migrare a ritroso, tanto più se la loro direzione, contraria alla corrente sanguigna, segue quella della gravità. Le goccioline di mercurio introdotte nelle vene del collo (Magendie, Gaspard, ecc.) furono di fatti rinvenute poi nelle vene coronarie cardiache, nelle sopraepatiche e nelle renali. — I corpi leggieri invece migrerebbero in senso contrario alla corrente sanguigna solamente quando, per circostanze speciali, si verificano dei gravi disturbi nella circolazione, per cui si stabiliscono dei movimenti vorticosi o delle correnti reflue. Le esperienze di Couty (1) hanno messo in sodo che solamente quando venga in modo tumultuario introdotta nelle vene tanta aria da produrre presto la morte è possibile il riscontrare degli

(1) Couty, « Essai expérim. sur l'entrée de l'air dans les veines » Paris, 1875.

embolismi retrogradi nelle vene coronarie ed in quelle del fegato e dei reni. Quando invece l'introduzione dell'aria si fa lentamente è possibile rinvenirne delle bollicine nelle vene della grande circolazione, senza che però si sia autorizzati a ritenere che le medesime vi siano penetrate migrando a ritrorso; nulla osta invero che quest'aria, dopo di avere attraversato il piccolo circolo, passi nel sistema aortico e di là, attraverso i territorii capillari, arrivi nelle vene periferiche (Iürgensen) (1). — A conferma di questa tesi, che i corpi piccoli e leggieri migrano a ritrorso soltanto in circostanze speciali, contribuiscono anche le esperienze di Heller (2). Egli introdusse nelle vene del collo della farina di frumento, sotto una debolissima pressione e rinvenne i granuli amilacei nelle vene del fegato e del diaframma, soltanto però in quei casi in cui il torace degli animali veniva più volte ritmicamente compresso, in guisa che ad ogni compressione si produceva un forte movimento di reflusso del sangue nel sistema venoso.

Tali circostanze che modificano il ritmo e l'espansione respiratoria (compressione dei polmoni, o della trachea, colpi di tosse, ecc.) si fanno risentire sul movimento del sangue e manifestano quindi una certa influenza sulla migrazione degli emboli, al pari di ciò che accade quando viene ad occludersi un grosso tronco venoso o quando, per alterazioni negli apparecchi valvolari, è notevolmente diminuita la potenza aspiratoria del cuore.

Di utile contributo allo studio dell'embolia retrograda mi sembra il caso che ebbi occasione di sezionare quest'anno, e del quale comunico qui il protocollo, preceduto dai pochi cenni storici che ho potuto raccogliere.

Bevilacqua Luigi, d'anni 72, sarto, di costituzione fisica robusta. — Da un anno e mezzo circa notò la comparsa di una tumefazione consistenza carnosa, circoscritta alla regione tiroidea, tumefazione che, senza essere accompagnata da sintomi infiammatorii, andò man

(1) Iürgensen, *Deutsch. Archiv f. klin. Medicin*, XXXI, 441.
(2) Heller, Loc. cit.

mano crescendo verso le regioni laterali del collo, accompagnandosi con disturbi nella deglutizione e nella respirazione. Riparato all'ospedale, vi rimase circa un anno, durante il qual tempo il tumore primitivo non aumentò gran che di volume, ma si notò invece una gonfiezza delle vene del collo, in corrispondenza delle quali si percepiva anche un soffio. I toni del cuore erano deboli; il respiro era a tipo addominale. Vi era edema delle pareti toraciche, e dilatazione delle vene cutanee dell'addome. L'ammalato provava spesso un senso di peso all'addome. Il fegato era di volume normale.

L'ammalato venne a morte mentre era stato colto da forte dispnea ed asistolia.

L'autopsia praticata dopo 24 ore rilevò quanto segue:

Le meningi ed il cervello, se si fa astrazione da un certo aumento di contenuto sanguigno, nulla presentano di anormale. Nel dissecare le parti molli del collo, si nota che il corpo tiroide è trasformato in un ammasso bernoccoluto, irregolare, piuttosto consistente, in cui però si riconosce ancora la forma dei due lobi. Il lobo destro è più voluminoso, misura un diametro trasversale di mm. 50 ed uno longitudinale di 58; il sinistro è un po' più piccolo. La trachea è alquanto appiattita nel senso laterale e spostata verso sinistra. Le vene tiroidee superiori del lato destro sono tortuose e dilatate, come se fossero iniettate da una sostanza solida; esse misurano un diametro di mm. 15 ed incise, mostrano di contenere una massa solida, giallo rosea in alcuni punti, brunastra in altri, piuttosto densa, asciutta e d'aspetto simile ad un trombo misto. La vena giugulare esterna del lato destro è notevolmente distesa in tutta la sua lunghezza, misurando un diametro di mm. 29; ed è letteralmente zaffata di una sostanza giallo rosea compatta, tanto da farle assumere l'aspetto di un grosso cordone duro, che dall'angolo della mandibola si estende fino alla regione sopraclavicolare destra. Anche la vena succlavia, la giugulare interna e la giugulare anteriore appariscono notevolmente distese dalla medesima sostanza. Le vene giugulari del lato opposto invece sono meno turgide e contengono del sangue coagulato. I due tronchi venosi brachiocefalici sono parimenti distesi dalla stessa massa simile ad un vecchio trombo, ed appariscono sotto forma di due cordoni molto solidi, di cui il destro misura il calibro di mm. 40 ed il sinistro di mm. 59, i quali comprimevano fortemente la trachea e l'origine dei bronchi maggiori. La vena cava discendente al momento del suo sbocco nell'orecchietta destra è alquanto appiattita dall'avanti all'indietro e misura un diametro massimo di mm. 40.

Un ammasso simile ad un vecchio trombo, giallastro, compatto,

e di forma irregolarmente bernoccoluta riempie e distende abnormemente l'orecchietta destra, il cui volume è aumentato specialmente nel diametro trasverso, che misura mm. 63. Questa specie di trombo consta di due parti principali, di cui l'una maggiore si avanza verso il ventricolo destro, occupa tutto l'orificio atrio ventricolare destro e comprime fortemente i lembi della mitrale contro le pareti del ventricolo, l'altra più piccola pure rotondeggiante, ma a superficie più irregolare, supera la valvola di Eustachio e penetra per breve tratto nel lume della vena cava ascendente, occludendo quasi completamente lo sbocco di detta vena. — Nel tronco della vena grande coronaria cardiaca non si rinviene alcuna alterazione; lungo le sue diramazioni esistono però due nodi metastatici della grandezza di un pisello circa, ricoperti dell'epicardio normale.

Il ventricolo destro del cuore è floscio e contiene soltanto una piccola quantità di sangue liquido. L'arteria polmonare è vuota ed ha pareti normali. Il cuore sinistro è normale.

Dilacerando a fresco, in una soluzione di cloruro di sodio, il contenuto delle vene del collo e la massa simile ad un trombo rinvenuta nell'orecchietta destra del cuore, si trovano in grandissima abbondanza delle cellule fusiformi od irregolarmente tondeggianti, simili a quelle che collo stesso metodo di ricerca avevo rilevato costituire il neoplasma primitivo della tiroide. Le pareti delle vene ed il connettivo circostante sono normali. Normali sono pure il mediastino, il pericardio, le pleure, i polmoni, la milza, lo stomaco, gli intestini ed i reni. — Il fegato presenta sulla sua superficie convessa un nodo neoplastico circoscritto, della grandezza di una nocciuola, tondeggiante, rilevato, di un colorito rosso vinoso con qualche striatura giallognola, poco consistente e rivestito dalla glissoniana normale. Due altri nodi di grandezza minore e cogli stessi caratteri, si trovano sulla superficie inferiore del viscere. La superficie di taglio di questi nodi lascia vedere verso il centro delle chiazze grigio giallognole circondate da una sostanza di colorito rosso bruno, la quale a sua volta è circondata dal parenchima epatico apparentemente normale. Il parenchima epatico nel resto è in stato di manifesta cianosi. La vena cava è ripiena di sangue grumoloso e nerastro. Le diramazioni della vena porta sono normali. Aprendo attentamente le diramazioni delle vene sopraepatiche giunge a stabilire che i nodi neoplastici corrispondono alla diribuzione di questi vasi; le loro pareti infatti in alcuni punti preentano delle sporgenze e degli zaffi simili a dei trombi aderenti l'intima. Tale disposizione era evidentissima anche sulla superficie i taglio di uno dei nodi metastatici del fegato; talune sezioni di

vene apparivano come trombizzate. La parete di questi vasi ed il connettivo circostante nulla presentavano di anormale. Normali erano pure le vie biliari.

Messi i pezzi ad indurire nel liquido di Müller prima, indi nell'alcool, e praticatene col microtomo delle sottili sezioni, si potè con varii metodi di colorazione osservare il seguente reperto istologico:

Nel corpo tiroide in generale non si riconosce più la disposizione ad otricoli chiusi; in alcuni punti soltanto esistono dei residui dei vecchi follicoli, si notano cioè degli spazi più o meno irregolarmente rotondeggianti non tapezzati da epitelio normale, ed in cui esiste una sostanza omogenea che si colora diffusamente (sostanza colloidea). — Il connettivo perifollicolare è diffusamente infiltrato da numerosi elementi fusiformi o rotondi, i quali riempiono anche gli spazi dei follicoli, per modo che ne risulta un tessuto ricchissimo di elementi e povero di sostanza fondamentale, si ha cioè il quadro tipico di un sarcoma a piccole cellule fusiformi e rotonde.

Nelle sezioni delle vene tiroidee e delle giugulari si osservano delle vegetazioni sarcomatose, che aderiscono all'intima e riempiono quasi tutto il lume del vaso; in queste vegetazioni sarcomatose intravenose ho riscontrato spesso degli elementi a nucleo in cariocinesi.

Le sezioni praticate attraverso i nodi secondari del fegato lasciano riconoscere come tali nodi risultino in gran parte dalla fusione di vegetazioni sarcomatose sviluppatesi nel lume delle vene sopraepatiche. In alcuni preparati mi è riuscito di osservare la sezione di parecchi dei rami più piccoli delle vene sopraepatiche ed ho notato come tali vene fossero letteralmente occluse da ammassi di cellule sarcomatose fittamente stipate fra loro ed aderenti all'intima, per cui era necessaria una forte spennellatura per distaccare la vegetazione sarcomatosa. La parete di tali vene apparisce ispessita ed il connettivo perivenoso è infiltrato di numerosi elementi piccoli, rotondi, fortemente tingibili, simili ai linfociti. In questo connettivo perivenoso esistono quà e là anche dei canalicoli biliari neoformati. Il tessuto epatico tutto all'intorno di questi nodi è in stato di avanzata atrofia. Le cellule epatiche conservano i loro nuclei bene tingibili, il protoplasma però si è fatto assai scarso e contiene delle numerose granulazioni giallo brunastre. Nell'insieme gli elementi epatici sono molto assottigliati, hanno perduto la loro disposizione a cordoni raggiati, ma formano invece delle reti le cui trabecole sono costituite da cellule molto atrofiche e nelle maglie di queste reti esistono degli elementi connettivi a nucleo fortemente tingibile. Si ha così il reperto istologico di un'atrofia bruna del parenchima epatico, attorno ai nodi neoplastici.

Nelle sezioni delle vene maggiori, accanto agli ammassi di cellule sarcomatose, si scorgono numerosi globuli rossi, senza fibrina di sorta, i quali riempiono completamente il lume del vase. Le diramazioni della vena porta sono normali. Lo stesso dicasi delle vie biliari.

Il sopraesposto reperto anatomico ed istologico non può lasciare dubbio alcuno, che nel caso nostro si tratti realmente di una embolia a ritrorso. Il sarcoma del corpo tiroide è da ritenersi come primitivo ed i nodi del fegato, al pari di quelli del miocardio si sono sviluppati secondariamente, per migrazione di elementi del tumore a ritroso della corrente sanguigna, lungo le vene coronarie e lungo le sopraepatiche. Nulla vi ha che provi il trasporto degli elementi sarcomatosi lungo le vie del sistema aortico o lungo le diramazioni della vena porta.

Nel considerare quali condizioni patologiche abbiano potuto favorire la migrazione retrograda di questi emboli, mi sembra di non lieve interesse anzitutto l'indagare in qual modo l'accrescimento del tumore è avvenuto. Se si tiene conto dei dettagli anatomici riscontrati nel nostro cadavere si è autorizzati ad ammettere, che il nostro è un esemplare non comune di accrescimento intravenoso di neoplasma. Il tumore infatti, in luogo di svilupparsi mantenendosi presso a poco nella sua sede primitiva di origine, od invadendo il connettivo vicino, è cresciuto migrando progressivamente nel lume dei grossi vasi venosi del collo, fino al cuore, in quella direzione cioè in cui ha incontrato minore resistenza, ed ha dato luogo ad una vera iniezione di elementi sarcomatosi così intensa da occludere e distendere abnormemente i tronchi venosi innominati e la stessa vena cava discendente. Che in tal guisa abbia proceduto lo sviluppo è provato ad evidenza dall'esame istologico del contenuto dei vasi venosi, nonchè dal fatto assai interes-e, che non ho notato alcuna interruzione nelle propaggini plastiche che zaffarono le vene; vi era adunque un tutto plastico continuo, che dal tumore della tiroide si propa-va fino al cuore destro. La distensione dell'orecchietta de- e dell'orificio auricolo-ventricolare corrispondente; nonchè

la compressione che la massa neoplastica esercitava sui lembi della mitrale devono senza dubbio aver prodotto dei notevoli disturbi nella funzione cardiaca, i quali, insieme all'alterato ritmo respiratorio, per la compressione della trachea, hanno certamente contribuito a modificare la pressione sanguigna e facilitato così il cammino retrogrado del neoplasma.

Una volta penetrato nell'atrio destro del cuore il tumore si è espanso nel senso del diametro trasverso dell'orecchietta destra; infatti mentre da un lato ha determinato lo spostamento laterale del setto, dall'altro si è fatto strada nell'imboccatura della vena cava ascendente. La progressione direttamente in basso, cioè nella cavità del ventricolo destro è stata, fino ad un certo punto, impedita dalle contrazioni del ventricolo stesso e forse anche da una certa azione della valvola tricuspidale.

Il trasporto a ritrorso lungo la cava inferiore riesce facile a spiegarsi quando si consideri che l'ammasso neoplastico, dopo di avere superato la valvola di Eustachio si trovava nelle condizioni più favorevoli di essere disgregato dall'urto della colonna sanguigna, o da qualche contrazione più energica del miocardio. Per cui nulla si oppone al credere che dei frammenti di vario volume e peso abbiano potuto rendersi liberi nel lume della vena cava ascendente.

Le ragioni per cui tali frammenti, in luogo di venire risospinti nel cuore destro, siano discesi, contro corrente, fino al fegato debbono, a mio avviso, ricercarsi nella debolezza della corrente sanguigna, nella diminuzione della forza aspirante del cuore, nell'occlusione quasi totale dello sbocco della vena cava per parte del neoplasma e nell'irregolarità dei movimenti respiratorî, dovuta alla compressione che il tumore primitivo ed il tumore dei due tronchi brachiocefalici esercitavano sulla trachea e sui grossi bronchi, nonchè sul vago.

La debolezza della corrente sanguigna e la diminuzion della forza aspirante del cuore possono avere favorito il tra sporto a ritrorso, inquantochè queste due condizioni si tradu cono in una diminuzione di pressione e di velocità dell'

corrente centripeta del sangue. Ma quello che più interessa di tenere presente si è il fatto dell'occlusione quasi completa del punto di sbocco della vena cava ascendente, circostanza che doveva determinare in questa vena una corrente di reflusso, allo stesso modo che avviene quando si comprima un tronco venoso (Poiseuille). Finalmente a facilitare anche meglio la produzione di una corrente riflusso nella cava ascendente contribuiva nel caso nostro la difficoltà e l'aritmia respiratoria, dovuta alla compressione della trachea e dei grossi bronchi. Dalle esperienze di Heller risulta infatti che l'introduzione di emboli leggieri nelle giugulari è seguita da migrazione retrograda soltanto nei casi in cui contemporaneamente si pratichi la compressione del torace, poichè ad ogni compressione si verificherebbe un movimento di reflusso della corrente venosa. Orbene il caso nostro sotto questi diversi punti di vista vale quanto un esperimento fatto sull'uomo, poichè in esso si veggono realizzate spontaneamente tutte quelle alterazioni che sperimentalmente sono state dimostrate capaci di produrre delle correnti di reflusso e la migrazione retrograda degli emboli.

---

A questo caso di embolismo retrogrado, il cui interesse consiste appunto nella dimostrazione anatomica di alcuni fatti che fino ad ora erano stati interpretati soltanto coll'esperimento, trovo utile di far seguire brevemente la descrizione di un altro caso da me sezionato, in quest'anno, di embolia crociata o paradossa.

Basso Antonio, d'anni 40, cantoniere, — di costituzione fisica robusta. Dopo di avere per circa due mesi sofferto di cefalea più o meno intensa, accompagnata di quando in quando da qualche attacco ›brile, venne colto improvvisamente da un accesso epilettiforme ratterizzato da convulsioni cloniche agli arti e da movimenti di teralità del capo con perdita di conoscenza. Tale accesso durò rca mezz'ora e non lasciò alcun disturbo nei movimenti della per- na, salvo un po' d'inceppamento nella parola. Accolto nell'ospe-

dale, lo stato dell'infermo andò rapidamente aggravandosi: la cefalea si fece più intensa e permanente; a questa si aggiunse vomito che si manifestava indipendentemente da ogni ingestione di cibo, e non tardò a subentrare uno stato di sopore, e di ottusità del sensorio, col quale l'ammalato dopo dodici giorni dal suo ingresso cessava di vivere. — Pertanto all'esame obiettivo dell'infermo si era notata la presenza di una tumefazione circoscritta, dura, mobile, nel connettivo sottocutaneo della regione ascellare, tumefazione la quale si approfondava tra le masse muscolari ed era coperta dalla scapola; altri due piccoli tumoretti a cute inalterata si erano pure osservati alla regione sopraclavicolare destra; l'ammalato però sembra non avesse mai fissato la sua attenzione su queste neoproduzioni.

L'autopsia da me praticata 24 ore dopo la morte ha rilevato quanto segue:

Forte rigididità agli arti ed alla mandibola, scarso il pannicolo adiposo sottocutaneo, masse muscolari voluminose, consistenti e rosso brune. — Nulla di anormale nella teca craniana e nella dura madre. Le circonvoluzioni della vôlta sono molto appiattite. Nella prerolandica, a livello circa del piede della seconda circonvoluzione frontale del lato sinistro si osserva una chiazza di colorito giallo roseo, rotonda, del diametro di circa 2 centim., leggermente infossata, poco consistente, ricoperta dalle meningi normali, e circondata da piccole ecchimosi nello spessore della pia madre. Un'incisione profonda praticata perpendicolarmente sulla medesima, in modo da raggiungere il centro ovale, lascia riconoscere la presenza di un nodo della grandezza di un'avellana, di colorito giallastro al centro, e roseo sbiadito alla periferia, più consistente del parenchima circostante, dal quale è nettamente limitato. Questo nodo interessa in tutto il suo spessore la circonvoluzione prerolandica a livello del punto di origine della 2ª circonvoluzione frontale e si estende profondamente nella sostanza del centro ovale, la quale ha tutto all'intorno del tumore un colorito giallognolo ed è alquanto rammollita. Altri nodi, cogli stessi caratteri ora notati, si riuvengono nella seconda circonvoluzione frontale, e nel piede della terza circonvoluzione frontale del lato sinistro, nonchè nella parte anteriore del nucleo lenticolare destro, e nel corno d'Ammone di entrambo i lati. La cavità dei ventricoli laterali contiene una discreta quantità di liquido leggermente opalino. L'ependima ed i plessi coroidei sono normali. — Il talamo ottico sinistro è notevolmente diminuito di volume ed assai rammollito — ha un colorito roseo sbiadito; il sottostante nucleo rosso è sede di numerose emorragie puntiformi, le quali si estendono anche nella sostanza dei peduncoli cerebrali, e

nelle eminenze quadrigemine. — Nella porzione dorsale del midollo spinale a livello del 10° e del 11° paio di nervi esiste un piccolo nodo neoplastico, il quale infiltra la commessura bianca e la parte più interna del corno anteriore grigio destro. — Verso la parte media del rigonfiamento cervicale si osserva nel cordone di Burdach del lato destro, un piccolo nodo giallognolo in prossimità della radice posteriore corrispondente.

Nel dissecare le parti molli del torace si isola dalla regione sottoscapolare un tumore della grandezza di una mela, consistente, bianco grigiastro, discretamente limitato dalle parti molli vicine colle quali ha contratto delle lasse aderenze, e che spaccato presenta una superficie grigiastra su cui spiccano numerose chiazze pigmentali brunastre. La vena ascellare è notevolmente distesa da una massa simile ad un trombo ed a ridosso della medesima esistono tre piccoli nodi neoplastici aderenti al vaso stesso. — Altri due nodi neoplastici si trovano nella regione sopraclavicolare destra, essi però sono meno ricchi di pigmento.

Il cuore sinistro è contratto, l'apice è formato dal ventricolo sinistro, la muscolatura è scolorita e pallida. — Nulla di anormale nelle valvole e negli orifizii. — Nella cavità dell'orecchietta destra esiste una piccola massa trombotica, parte della quale si trova addossata al setto interauricolare, il quale presenta ampiamente pervio il foro di Botallo, ed attraverso del medesimo si fa strada la massa trombotica ora accennata, fino a penetrare in parte anche nella orecchietta sinistra. — Un esame attento dell'arteria polmonare e dei rami della coronaria nulla rinvenne di anormale.

Il polmone destro presenta verso il lobo inferiore un piccolissimo nodo neoplastico bianco grigiastro, consistente, situato verso la superficie, e circondato da parenchima normale. Alla superficie del viscere si osserva un leggero opacamento circoscritto dei vasi sottopleurici, che assumono un aspetto reticolato come se fossero stati iniettati da una sostanza bianco grigiastra. — I gangli peribronchiali sono duri, pigmentati e qualcuno è anche calcificato. — Il polmone sinistro è normale.

La capsula surrenale sinistra è molto più voluminosa del normale, è consistente e presenta nel centro un nodo neoplastico della grandezza di un pisello.

Il rene sinistro di volume normale, piuttosto duro, presenta alla superficie alcuni recenti nodi neoplastici; il parenchima è fortemente congesto. — Lo stesso reperto si ha nella capsula surrenale del rene destro.

La milza è voluminosa e presenta numerose emorragie nella sua polpa.

Un esame a fresco per dilacerazione in una soluzione di cloruro sodico, ho fatto tanto dei vari nodi neoplastici, quanto dei trombi; e mi fu dato di constatare, che nel trombo rinvenuto nella vena ascellare sinistra ed in quello esistente nell'orecchietta destra, aderente al setto, esistevano delle cellule fusiformi od irregolarmente rotonde, impigliate nelle maglie della fibrina, e sicuramente differenziabili dalle cellule bianche e dai globuli rossi del sangue. Tali elementi erano, per lo più, piccoli, e muniti di un unico nucleo bene distinguibile, ed assomigliavano perfettamente a quelli che componevano il tumore dell'ascella, i nodi sopraclavicolari, nonchè i nodi del cervello, del midollo spinale, delle capsule surrenali e dei reni.

Le sezioni fatte sui pezzi induriti dimostrarono che si trattava di un sarcoma prevalentemente a cellule fusiformi.

In quale rapporto di sviluppo stiano fra loro i vari nodi neoplastici è facile decidere se si tiene conto che il tumore sottoscapolare per il suo volume, per la sua compattezza, e pei suoi rapporti colle parti vicine, specialmente colla vena ascellare, deve considerarsi come primitivo — mentre gli altri non sarebbero che nodi secondari sviluppatisi lungo le diramazioni arteriose terminali del sistema aortico (cervello, reni, capsule surrenali, midollo spinale) in seguito al passaggio degli elementi del tumore primitivo nella vena ascellare e nell'orecchietta destra, e di là attraverso al foro di Botallo, nel cuore sinistro, senza punto attraversare il circolo polmonare.

Il lato interessante di questo caso si è la prevalente diffusione metastatica del tumore nei centri nervosi, rispetto agli altri territorii irrorati dal sistema aortico, tanto da far sospettare clinicamente l'esistenza di un tumore primitivo del cervello.

L'aver rinvenuto due piccoli nodi secondarî nel parenchima polmonare potrebbe far sospettare che le embolie del cervello, del midollo, dei reni e delle capsule surrenali avessero preso punto di partenza direttamente dai focolai neoplastici del polmone e che si trattasse quindi di una così detta embolia secondaria anzichè di un vero embolismo crociato o paradosso. Ma se si tiene conto che oltre all'ampia comunicazione tra le due orecchiette, i noduli del polmone per la loro forma e costituzione sono da ritenersi come assai più giovani dei nodi trovati nel cervello, si può di leggieri escludere tale sospetto.

Il nostro esemplare contribuisce così, senza dubbio, ad aumentare la casistica dell'embolia paradossa.

Padova, 15 giugno 1889.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XIII. N. 12.

Labor. di Patologia generale dell'Università di Torino.

# CONTRIBUTO ALLO STUDIO
DELL'
# ACCRESCIMENTO DEL TESSUTO CONNETTIVO

## NOTA (1)

DEL
Dott. **Ignazio SALVIOLI**
Assistente.

(Tav. IV)

Poche sono fino ad oggi le nostre cognizioni sull'accrescimento del tessuto connettivo. Era quindi opportuno di studiare il modo con cui si comportano le cellule fisse, e la sostanza fondamentale di questo tessuto, nei diversi periodi di sviluppo dell'animale.

Per risolvere questo quesito, ho fatto, sotto la guida del Prof. Bizzozero, una serie di osservazioni, di cui do un breve resoconto in questa nota.

Come soggetti di studio ho scelto la cornea ed il tendine, perchè essi rappresentano i due tipi principali di connettivo compatto, e come animale preferii il coniglio, perchè presenta grande regolarità nel suo accrescimento. In quanto ai metodi [di p]reparazione nulla ho da aggiungere, perchè essi sono i [ben] noti; dirò solo che ho dovuto, quando si trattava di pra-

[(1)] Il lavoro in esteso venne pubblicato nel giornale della R. Accademia [delle] Scienze di Torino, vol. XXIV, disp. 13ª.

ticare delle misure comparative su tagli microscopici, attenermi scrupolosamente al medesimo modo di preparazione e di colorazione, onde evitare qualsiasi causa di errore. Credo quindi che i risultati da me ottenuti sieno sufficientemente esatti.

Ciò premesso, ecco quanto ricavai dalle mie indagini fatte sulla *cornea:*

Dall'esame delle cornee di embrioni di conigli a diverse fasi del loro sviluppo, risulta essere numerosi i nuclei delle cellule fisse corneali che presentano forme cariocinetiche. Per avere un'idea esatta della presenza e della forma delle mitosi in questo organo, non bisogna contentarsi dei tagli verticali, perchè con essi succede che, essendo le cellule viste di coltello, facilmente le mitosi possono sfuggire all'osservazione; fa d'uopo invece poterle osservare di fronte, ciò che si ottiene praticando sezioni parallele alle due superficie della cornea.

Il numero delle mitosi varia a seconda dell'età dell'embrione stesso: poco numerose nei primi periodi del suo sviluppo, esse crescono man mano che l'animale s'avvicina all'epoca della nascita. Nei primi giorni della vita extrauterina esse continuano ancora a farsi più numerose, fino circa al 8° o 10° giorno, fino a quando, cioè, la cornea si mantiene opaca e di un color leggermente madreperlaceo, e le palpebre restano chiuse. Dopo questo periodo esse cominciano a decrescere di numero, specialmente nelle parti più periferiche, e così rapidamente, che al 20° giorno esse sono di un'estrema rarità. A questo periodo, in un quarto di cornea, ho trovato immediatamente al dissotto dell'epitelio anteriore una sola forma che aveva l'apparenza di una stella, ma coi filamenti cromatici così poco spiccati da lasciar molti dubbî sulla sua natura.

Nelle fasi ulteriori di sviluppo, e nell'animale adulto, non si osserva più, in via normale, alcuna cellula con nucleo scissione indiretta.

In quanto alla disposizione della cariocinesi nei diversi str della cornea, questa varia a seconda dell'età dell'animal queste differenze sono però molto leggere, e non hanno valo

capitale. Mi limiterò a dire, che nell'embrione esse predominano negli strati mediani, poi diventano più numerose nel terzo posteriore, dove perdurano per molto tempo. Le ultime a scomparire pare però sieno le anteriori.

Bisogna quindi concludere che le cellule fisse della cornea contribuiscono potentemente al suo accrescimento.

Ma ciò non basta; anche la sostanza fondamentale, o per meglio dire le lamelle, vi concorrono per molta parte. Infatti noi vediamo, anche ad un esame superficiale, che le lamelle aumentano molto di spessore, specialmente dopo la nascita. Le misure praticate dimostrano che questo accrescimento, tolte piccole variazioni individuali, è quasi sempre in ragione diretta dell'accrescimento totale della cornea; vale a dire quanto più aumenta lo spessore della cornea, tanto più aumenta quello delle lamelle.

Per dimostrare la verità del mio asserto riporto un esempio: la cornea di coniglio neonato ha uno spessore di mm. 0,19, e la media dello spessore delle sue lamelle è 4,5 $\mu$; d'altra parte il coniglio di 11 giorni ha la sua cornea dello spessore di 0,50 mm., con lamelle dello spessore medio di $\mu$ 12. Stabiliamo con essi una proporzione, e noi vedremo come essi stieno assai bene in un rapporto quasi esatto fra loro. Ciò si ripete con piccole variazioni per tutte le altre cifre ottenute, come ognuno potrà persuadersene, consultando la tabella che riguarda i diametri delle diverse parti della cornea, e che unisco a questa breve nota; così pure ognuno potrà farsi un'idea dell'ingrossamento delle lamelle, paragonando la fig. 1ª rappresentante una cornea di un coniglio giovane, colla fig. 2ª rappresentante una cornea a completo sviluppo.

Si dovrebbe quindi ammettere già con questo solo fatto, che l'aumento di spessore delle lamelle è sufficiente da se solo a piegare l'aumento di grossezza della cornea. A rendere indubbia questa supposizione sta poi un fatto di massima importanza, che cioè le lamelle col crescere della cornea non variano di numero; chè se qualche volta ciò si verifica, la differenza è in meno per le cornee adulte.

Possiamo quindi asserire che all'accrescimento della cornea concorrono due fattori: la moltiplicazione delle cellule fisse, e l'aumento di spessore delle lamelle. L'attività del primo fattore si manifesta tanto nel periodo della vita embrionale, e allora la sua azione vale ad aumentare così lo spessore come la larghezza della cornea, quanto nei periodi successivi, contribuendo invece all'allargamento. Il secondo fattore tiene in gran parte il campo durante la vita estrauterina, ed agisce aumentando quasi esclusivamente lo spessore della cornea. Ho detto quasi esclusivamente, perchè a questo aumento concorrono anche, primo, l'epitelio anteriore, che già al 13° giorno di vita extrauterina ha acquistato uno spessore di 45 μ, spessore che resterà invariato per tutta la vita, secondo, la membrana di Descemet, il cui spessore aumenta fino a che aumenta quello della cornea.

Anche le cellule, e quindi i loro nuclei, subiscono dei mutamenti abbastanza evidenti coll'invecchiare della cornea. Infatti questi, da ovali o rotondi, si fanno sottili e più allungati, e il loro reticolo non è più così manifesto e abbondante come nei nuclei giovani; il protoplasma delle cellule, poi, che dapprima era copioso, si fa un po' più scarso, ed infine tutta la cellula si assottiglia tanto, da essere ridotta ad un esile laminetta, molto probabilmente pel fatto che essa è fortemente compressa dalle lamelle che si ingrossano, e poi perchè essa, già anche durante la produzione di nuovi elementi, a maggior ragione poi quando questa è cessata, deve in tal modo assecondare l'allungamento delle lamelle stesse.

Di molte altre particolarità dovrei parlare, come ad es. dello spessore maggiore delle lamelle anteriori, della loro disposizione ad intreccio, e così via via; ma su questo punto non credo qui utile dilungarmi.

*TAVOLA delle misure praticate nelle diverse parti costituenti la cornea a diversi periodi di sviluppo* (1).

| Età degli animali | Diametro trasverso | Spessore | Spessore della sola sostanza fondamentale | Media dello spessore delle lamelle esterne | Media dello spessore delle lamelle interne | Spessore dell'epitelio | Spessore dell'endotelio | Spessore della membrana di Descemet | Distanza dei nuclei in senso longitudinale | Mitosi nel connettivo |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Embrione 9 cm. | mm. 3,00 | mm. 0,12 | mm. 0,117 | 3 μ | 1,5-2 μ | 10 μ | 3 μ | | | abbondanti |
| neonato | mm. 4,56 | mm. 0,19 | mm 0,168 | 5-8 μ | 2-3 μ | 16,3 μ | 5 μ | appena visibile | | numerose |
| 4 giorni | mm. 5,472 | mm. 0,42 | mm. 0,401 | 10-12 μ | 4-5 μ | 15 μ | | | 10-11 μ | — |
| 11 » | mm. 8,22 | mm. 0,50 | mm. 0,462 | 13-17 μ | 8-10 μ | 32,5 μ | | | 18 μ | — |
| 13 » | | mm. 0,62 | mm. 0,568 | 25-30 μ | 7,5-12,5 μ | 45 μ | 5 μ | 2 μ | 15-20 μ | poco numerose |
| 17 » | mm. 9,0 | mm. 0,705 | mm. 0,657 | 17 μ | 10-12 μ | 40 μ | | 2,5-3 μ | 16-18 μ | rare |
| 20 » | mm. 9,5 | mm. 0,855 | mm. 0,803 | 18-20 μ alcune 25 μ | 10-12 μ | 45 μ | | 2 μ | 20 μ e più | rarissime |
| 57 » | cm. 1,25 | mm. 1,0 | mm. 0,950 | 25-30 μ | 12-13 μ | 37,5 μ | | 7,5 μ | | mancanti |
| 138 » | cm. 1,33 | mm. 0,83 | mm. 0,790 | 22-27 μ | 10-12 μ | 39 μ | 5 μ | 10 μ | | — |
| 8 mesi | cm. 1,58 | mm. 1,32 | | | | 45 μ | | 14 μ | 20-23 μ alcune volte dippiù | — |
| adulto | cm. 1,38 | mm. 1,37 | mm. 1,295 | 25-3 μ | 13-15 μ | 49 | | 17 μ | molto distanti 20-30 μ, alcune volte anche 60 | — |

(1) I valori ottenuti per i diametri della sostanza fondamentale sono un po' superiori al vero, perchè i preparati furono trattati con acqua, la quale gonfia molto le lamelle, come ha dimostrato Ranvier. Ma essendo tutti i preparati trattati ugualmente, i valori ottenuti sono proporzionalmente esatti.

Per quello che riguarda il *tessuto tendineo*, si ripete con poche modificazioni quanto si è osservato nel tessuto connettivo della cornea, poichè anche qui abbiamo cellule fisse proprie del tessuto, e sostanza fondamentale disposta in fascetti di fibrille. Lo sviluppo di queste parti è molto più considerevole nel senso della lunghezza che in quello della larghezza.

Siccome il numero dei tendini è molto grande e la loro forma molto svariata, così, per facilitare un po' lo studio di essi, ho rivolto la mia attenzione specialmente al tendine del gastrocnemio ed a quello del diaframma: quest'ultimo specialmente, perchè si presta bene alle dilacerazioni.

Numerosissime sono le mitosi delle cellule tendinee tanto nell'embrione di coniglio, quanto nelle prime 3 settimane dopo la nascita. La forma loro è molto spiccata, con filamenti ben visibili e sono disposte costantemente nella stessa direzione delle fibre. Esse vi perdurano per un tempo molto più lungo che nella cornea, giacchè sono riuscito a vederne, benchè rare, anche in tendini di conigli al 57° o 60° giorno dopo la nascita. Nel tendine adulto mancano completamente.

Vi sono qui pure alcune differenze, a seconda dell'età dell'animale, tanto per quello che concerne il numero, che la distribuzione delle mitosi in questo tessuto. Nell'embrione o meglio in tutta la vita intrauterina, esse sono sempre meno numerose che nel coniglio neonato, od in quelli di pochi giorni. La maggior attività proliferante delle cellule tendinee si ha nei primi 10 giorni dopo la nascita. Da questo momento le mitosi cominciano lentamente a diminuire di numero, fino a che scompaiono completamente. Questo fatto però si verifica in un tempo diverso, a seconda dei varii tendini; così nel tendine d'Achille è dato osservare forme cariocinetiche fino al 60° giorno, mentre invece nel diaframmatico esse sono già estremamente rare al 30° giorno. Ciò sta molto probabilmente in rapporto col diverso sviluppo che prende una parte più che un'altra; ed a questo stesso fatto è dovuto probabilmente il fatto dell'essere più numerose le mitosi nel tendine flessore delle dita del piede, che in quello del gastrocnemio presi al

medesimo periodo di sviluppo; infatti la zampa assume uno sviluppo maggiore delle altre parti che formano l'intero arto.

La distribuzione delle mitosi, che nell'embrione di coniglio è uniforme, si fa un po' più irregolare nel coniglio neonato. A questa età noi vediamo, tanto nei tagli longitudinali, che trasversali, e meglio nei pezzi induriti col liquido di Flemming, che ognuno dei tre fascetti costituenti il tendine d'Achille presenta un aspetto più scuro nella parte interna, che sta a reciproco contatto cogli altri fascetti, aspetto che è dovuto alla maggior preponderanza delle cellule sulle fibre; or bene in questo punto sono numerosissime le mitosi nelle cellule tendinee. Tale abbondanza si osserva pure nei punti d'inserzione al muscolo e all'osso, e in questo punto specialmente nella porzione che sta vicino al periostio. Crescendo il tendine, la distribuzione delle mitosi si fa di nuovo regolare, e perciò ogni punto del tendine è sede di formazione di nuove cellule, e quindi di nuova sostanza fibrillare. Finalmente quando esse cominciano a farsi rare, allora prediligono le parti periferiche dei fasci.

Dopo quanto ho detto, bisogna ammettere che anche nel tendine l'aumento di numero delle cellule è un indice, quando le fibre tendinee si sono ben costituite, dell'accrescimento della sua lunghezza; però questo fatto dura solo un certo tempo: più tardi noi vediamo che i loro nuclei si allontanano gradatamente gli uni dagli altri, ed in periodi più avanzati, tutta la cellula si allunga, il suo nucleo diventa bastonciniforme e la distanza fra essi si fa ancora maggiore : è questo l'unico modo, con cui le cellule possono assecondare l'ulteriore allungamento del tendine.

Per spiegare in ultimo l'ingrossamento del tendine, basta paragonare due sezioni trasverse di tendini a diverso periodo di sviluppo. Vedremo allora facilmente come i fasci aumentino considerevolmente nei loro diversi diametri, e come in generale questo aumento sia sempre più considerevole nei fasci posti alla periferia del tendine che in quelli che si trovano nel centro; forse perchè essi sono soggetti a minor pressione la-

terale, e quindi hanno maggior facilità d'espandersi. — Ecco quindi che qui pure — a somiglianza di ciò che succede nella cornea — l'aumento dello spessore è dovuto all'ipertrofia dei fascetti di fibrille, o per meglio dire alla formazione di nuova sostanza fondamentale.

Ognuno potrà convincersi di ciò paragonando la fig. III colla fig. IV, e la fig. V colla fig. VI; meglio ancora dando un rapido sguardo alla tavola delle misure riguardanti il tendine.

Risulta quindi evidente, che all'accrescimento del connettivo concorrono tutti e due gli elementi che lo costituiscono, ma in modo assai diverso.

Restringendo poi le nostre conclusioni alla cornea ed al tendine, diremo:

1° L'allungamento di questo e l'allargamento di quella sono accompagnati in grandissima parte tanto nella vita intrauterina, quanto nei primi periodi della vita estrauterina da formazione di nuovi elementi cellulari, senza voler dire con ciò che tale neoformazione cellulare sia la sola causa di questo accrescimento.

2° L'aumento in grossezza è dovuto, per tutta la vita estrauterina, all'aumento di grossezza rispettivamente delle lamelle e dei fascetti.

*omparativo dei valori ottenuti dall'esame dei tendini di conigli a diversi periodi del loro sviluppo.*

| Età dell'animale | (1) Lunghezza | Larghezza | (2) Diametro dei fasci | Distanza dei nuclei | Mitosi |
|---|---|---|---|---|---|
| Neonato | mm. 4 circa | mm. 0,9 | La maggior parte misurano 4-5 μ, alcuni arrivano a 7 μ. | 5-6 μ | Abbondanti. |
| 3 giorni | mm. 7 | mm. 1,1 | 5,5 μ | 5-6,5 μ | Abbondantissime. |
| 13 » | cm. 1,3 | mm. 1,82 trasverso<br>mm. 1,36 ant.-post. | 10 × 15 μ | 5 μ più frequente, alcune volte 11 μ. | Id. |
| 17 » | cm. 1,9 | mm. 1,94 trasverso<br>mm. 1,31 ant.-post. | 12 × 16 μ | 6-12 μ | Meno abbondanti. |
| 30 » | cm. 2,2 | mm. 2,54 trasverso<br>mm. 2,19 ant.-post. | Vi sono punti in cui i fascetti hanno diametri di 20-30 μ, altri punti e più numerosi in cui i fascetti misurano 9-10 μ o poco più. | | Decrescenti. |
| 57 » | cm. 2,5 | mm. 3,00 trasverso<br>mm. 2,16 ant.-post. | 17 × 25 μ | 20-25 μ frequente, alcuni anche 40 μ. | Rare. |
| 98 » | cm. 2,6 | mm. 2,68 | Assai numerosi i fascetti con diametro di 18 × 25 μ, pochi lo superano. Alcuni misurano anche 50 μ. | Cellule e nuclei allungati distano almeno 25 μ, alcuni anche 50 μ. | Mancano. |
| 175 » | cm. 2,9 | mm. 3,50 transverso<br>mm. 2,90 ant.-post. | La media è di 21 × 27 μ, molti arrivano anche con un diametro a 50 μ. | | — |
| 8 mesi | cm. 3,2 | | La media più forte è di 23 μ. | | — |

(1) Siccome l'inserzione del tendine al muscolo non è netta, così io ho preso per limite superiore nelle mie misurazioni il punto in cui cominciano le fibre tendinee ad intromettersi fra i fasci muscolari.

(2) I valori ottenuti pei fasci fibrillari dei tendini adulti sono un po' superiori al vero, perchè qui i diversi campi ottenuti nei tagli trasversi non sono limitati sempre da cellule e quindi riesce un po' difficile il determinarli bene.

## *Spiegazione della Tavola.*

Fig. I. — Sezione verticale di cornea di coniglio a 3 giorni dopo la nascita: lamelle esterne. — Obb. 8. Ocul. 3.

Fig. II. — Sezione verticale di cornea di coniglio adulto: lamelle esterne. In confronto con quelle della fig. I esse sono più grosse, i nuclei delle cellule corneali più assottigliati, così pure il loro protoplasma. — Obb. 8. Ocul. 3.

Fig. III. — Sezione longitudinale di tendine gastrocnemio di coniglio di 13 giorni. Fasci tendinei sottili; cellule con nuclei grossi e con protoplasma abbondante. — Obb. 8. Ocul. 3.

Fig. IV. — Sezione longitudinale di tendine di coniglio di 98 giorni. Fasci più grossi, cellule assottigliate, nuclei più distanti fra loro. — Obb. 8. Ocul. 3.

Fig. V. — Sezione trasversa di tendine di coniglio di 30 giorni. — (Ingr. 440 d).

Fig. VI. — Sezione trasversa di tendine di coniglio di 175 giorni.

Dall'Istituto Fisiologico di Breslavia.

# STUDIO
## SUI
# CORPUSCOLI BIANCHI DI UN LEUCEMICO

PEL DOTTOR

D. BIONDI

(Tav. V).

Diversi osservatori hanno rivolta la loro attenzione ai *leucociti* di sani e di infermi. Li hanno studiati sotto il punto di vista della grandezza e perciò divisi in *grandi* e *piccoli;* sotto quello del numero dei nuclei e perciò distinti in quelli ad *uno* ed in quelli *a più nuclei;* sotto quello della forma dello stesso nucleo ed hanno parlato di *nucleo a biscotto*, *a ferro di cavallo*, *a forma di rene*, ecc.; sotto quello dei granuli contenuti nel protoplasma e distinti in quelli *finamente* ed in quelli *grossolanamente granulosi.* Infine non è mancato chi li abbia studiati sotto il punto di vista della reazione di questi stessi granuli rispetto alle sostanze coloranti e perciò si è parlato di *acidofili*, di *pseudacidofili*, di *basofili* e di *neutrofili.*

In base di tutte queste differenze, vi ha, come è noto, chi intende fare dei leucociti diversi anatomici gruppi (Max Schultze, Ehrlich, Einhorn), mentre altri per lo contrario inclinano a ritenere le diverse forme di corpuscoli bianchi, come semplici derivati di una stessa unità morfologica (Virchow).

In présenza di un caso classico di leucemia, messomi gentilmente a disposizione dal Prof. Fritsch, volevo unicamente formarmi un convincimento sûl rapporto tra i corpuscoli rossi e bianchi nel sangue di un tale infermo. Contro ogni previsione però, già dal primo esame, mi si impose talmente il numero e le diversità dei leucociti, che, senz'altro, si fu sugli stessi che rimase fissata la mia attenzione.

Diversi apparivano i corpuscoli bianchi per ciò che si riferisce a grandezza, forma e numero dei nuclei, diversi per le qualità del protoplasma, e perciò, come di pratica comune negli studi, istologici, andavo abbozzando le diverse forme a misura che si presentavano. Misi così insieme un buon numero di disegni, che più tardi, a mia stessa sorpresa, mi posero sottocchio una catena non interrotta di figure, atta a farmi comprendere il rapporto esistente fra le diverse forme di leucociti.

Si fu in seguito a ciò che reputai utile di ripetere sistematicamente gli studii, onde rispondere ai seguenti quesiti:

1) Quali sono le forme di leucociti?

2) Sono o pur no in nesso genetico fra di loro?

---

Nel giugno del passato anno presentavasi nella clinica delle donne di Breslavia un'inferma, per esser liberata da un tumore addominale. L'esame obbiettivo, invece di un tumore dell'utero o degli annessi, chiarì trattarsi di un tumore di milza. Lo studio microscopico del sangue e le numerazioni, eseguite 2 volte con l'apparato di Zeiss e con l'intervallo di 3 mesi fra l'una e l'altra, assodò essere i corpuscoli bianchi ai rossi nella proporzione di 1 : 8.

Alla ricerca istologica del sangue si procedette al 6°, 8°, 11° e 12° mese dell'infermità. In ciascun periodo mi visitava l'inferma per 8-10 giorni di seguito nell'istituto, cosicchè accanto al mio stesso tavolo di lavoro avevo sempre pronto il materiale per lo studio. Il sangue fu per lo più preso dal dito, dopo incisione e senza esercitare pressione. Quattro volte soltanto,

per ragioni estranee al contenuto della presente comunicazione, si raccolse il sangue direttamente dalla milza, a mezzo di punture, che decorsero senza complicanze.

La *maggior parte* delle ricerche del sangue si fecero nei *preparati a fresco* con gli elementi in stato quasi ancora vivente. Altra volta, in preparati ugualmente a fresco, ma dopo l'aggiunta di diversi reagenti, infine in *preparati a secco* e col metodo del *taglio del sangue*.

Oltre a ciò, mi son servito, ugualmente con lodevole risultato, del metodo non a guari raccomandato da Flemming, nella ricerca delle figure nucleari del testicolo di salamandra. Secondo lo stesso, ho portata la goccia di sangue immediatamente dopò la sua uscita dalla ferita in contatto con una goccia della miscela osmio-cromo-acetica, già precedentemente messa su di un coproggetto. Questo fu poi tenuto per alcune ore in camera umida, dopo lavato e, col metodo ordinario, colorato con la saffranina (1).

Infine l'inferma morì in seguito a splenoectomia, ed avuta io occasione di eseguirne l'autopsia un'ora dopo la morte, assoggettai allo studio sotto il medesimo punto di vista gli organi.

Procedendo in siffatto modo ed in diverse direzioni, credo di avere in sufficiente maniera cercato di completare e controllare queste osservazioni (2).

---

Innanzi tutto, poche parole intorno ai *corpuscoli rossi* ed alle *piastrine*, contenute nel sangue di questo infermo.

I *corpuscoli rossi* non raramente sono nucleati e si presentano predominantemente sotto forma di pera o con altri diversi prolungamenti (*Poichilocytosi*). In paragone con i normali, sono essi anche meno resistenti, perchè con straordinaria

(1) *Arch. f. micr. Anatomie,* V. 29, 1887.

(2) Dell'autopsia e della forma clinica terrà parola in una prossima pubblicazione il Dott. Asch.

facilità mutano di forma nelle più indifferenti soluzioni. Forse è da attribuirsi a questa particolarità, la ripetuta osservazione di movimenti amiboidi di questi corpuscoli presso leucemici.

Per le *piastrine* anche in questo caso mi sono convinto che l'acido osmico rappresenta un eccellente mezzo di fissazione. Difatti, dopo tale trattamento, restano isolate ed appariscono in gran numero con la loro caratteristica forma ovale e col loro aspetto omogeneo. Oltre a ciò, nei preparati di sangue fissati in questo acido ed inclusi in agar (1), mostrano le piastrine una particolarità relativa alla fissazione delle sostanze coloranti e di già precedentemente rilevata da Bizzozero. La stessa si riferisce alla loro difficile colorazione.

A differenza di tutti gli altri elementi sospesi nel sangue, sono le piastrine assai difficilmente colorabili. Dopo il trattamento all'acido osmico, riesce solo tingerle, adoperando un'intensiva sostanza colorante e facendola agire a lungo. Più confacente allo scopo ho trovato in questi riscontri la saffranina e la fucsina. In seguito all'azione di queste sostanze, si vedono i corpuscoli rossi e bianchi sopracolorati, mentre le piastrine non hanno fissato più dell'ordinario il colore. Si vuole, dopo ciò, con adatti mezzi ottenere un decoloramento, allora si può osservare che le piastrine perdono il loro colore, prima ancora che i corpuscoli rossi e bianchi incomincino a decolorarsi (2).

---

(1) Con l'uso giornaliero si è avuta occasione di semplificare ed accorciare la procedura del metodo del *taglio del sangue*. La miscela di sangue ed acido osmico si è, senz'altro, mista ad agar, prima bollita per 5 ore di seguito e poi filtrata. Il tutto si è messo ad indurire in alcool e poi tagliato (v. *Riforma medica*, 1888, N. 264 e 265).

(2) A questo proposito, a pag. 9 del lavoro pubblicato negli *Archives italiennes de Biologie*, vol. III, fasc. I, 1883, esce Bizzozero nelle seguenti parole: « Elle (les plaques) se colorent peu dans les deux solutions violettes, contrairement aux globules blancs et surtout à leurs noyaux qui sont fortement colorés en violet. Les plaques s'imbibent peu, même d'autres substances qui colorent les noyaux, comme par exemple le carmin, le picrocarmin et l'hématoxyline, ce qui suffit pour démontrer que leur constitution chimique est essentiellement différente de celle des noyaux cellulaires ».

Questa proprietà delle piastrine, accanto a quella della forma caratteristica ed all'altra concernente la facilità, con la quale si rinvengono con i più diversi metodi nell'interno dei vasi ed in ogni sangue sprizzante contribuisce a rendere sempre più improbabile l'asserzione di Lövit e di qualche altro isolato osservatore, per i quali le piastrine non sarebbero elementi preesistenti del sangue, sibbene derivati dal disfacimento ora dei corpuscoli rossi, ora dei bianchi. Se fossero detriti di questi corpuscoli non dovrebbero avere forma sì regolare e costante, e dovrebbero fissare le stesse sostanze coloranti da quelle fissate.

Facilmente differenziabili dalle piastrine in questo sangue erano *diverse altre formazioni.*

Alcune, relativamente rare, rotonde, a contenuto in emoglobina e facilmente colorabili con l'eosina, si è visto rispondere ai microciti, nel senso di Masius e Vanlair; mentre altre più abbondanti, in forma di granulazioni e per lo più aggruppate insieme, si sono ritenute quali derivati dei leucociti, per la tendenza mostrata a fissare la stessa sostanza colorante.

---

L'unita tavola ci mette sottocchio le *principali forme di leucociti*, rinvenute nel sangue e negli organi di questo infermo.

Una 1ª *varietà di leucociti* è quella riportata dalle Figure I *a*, *b*, *c*, *d*. Le caratteristiche più sicure e costanti, comuni a tutti i rappresentanti di questa varietà, sono rimesse nella *unicità*, *rotondità ed intensa colorazione del nucleo.* È difatti colorato siffattamente il nucleo da fare solo discernere sul suo fondo oscuro grossi granuli e corti filamenti. La membrana nucleare è a questo stadio relativamente spessa e fortemente addossata al contenuto.

Sono questi i leucociti che si incontrano in più gran numero, sì da formare quasi i $^4/_5$ di tutti i corpuscoli bianchi.

Le sole differenze che mostrano questi leucociti sono riposte

nella loro complessiva grandezza, e nella estensione e qualità del protoplasma.

Il leucocito riportato nella Fig. I *a* è il più piccolo rappresentante di questa categoria e misura appena 7,2 μ, poco più adunque di un corpuscolo rosso, che in questo infermo si è trovato in genere del diametro di 6,8 μ (1). Questo leucocito possiede anche la più angusta zona di protoplasma e si incontra in più gran numero negli organi, specialmente milza, midollo delle ossa e glandole mesenteriali.

Nella Fig. I *b*, *c* lo stesso leucocito ha subita una modifica, inquantochè si è aumentata la zona protoplasmatica, essendo ora finamente granulosa (I *b*), ora più o meno omogenea (I *c*). Il nucleo invece o è rimasto immutato, o tutto al più mostra un lieve aumento di volume. È stato anche presso questi leucociti che spesso si sono osservati movimenti amiboidi.

Il 4° rappresentante di questa varietà di leucociti (I *d*) si differenzia dai precedenti per i *granuli* esistenti nel protoplasma, in modo da circondare perifericamente il nucleo.

Allo *stato fresco*, sono questi granuli *fortemente rifrangenti* e non è dato *sciogliergli* nè con diversi acidi organici, nè con i mezzi atti a sciogliere il grasso. Allo *stato secco e nei tessuti*, dopo il trattamento al sublimato ed all'alcool, è riuscito, come aveva già precedentemente in analoghe occasioni fatto Ehrlich, colorarli *facilmente* con la fucsina acida e con l'eosina. Dopo il trattamento invece con l'acido osmico, cromico e con i bicromati non riuscì la stessa colorazione.

Per lo più hanno questi granuli *forma rotonda*, però se ne incontrano ancora di quelli con lievi bozzature laterali. In quanto a grandezza, se ne hanno degli oltremodo fini, dei medii e dei grossi (Fig. VII *a*, *b*, *c*), che, come dalla Fig. VII *c*, misurano persino 1,5 μ.

---

(1) Queste ed altre dimensioni furono determinate in preparati a fresco, servendosi dello stesso sistema, cioè oculare N. 3, ed obbiettivo N. 9, Hartnack.

Più distintamente mi è riuscito dimostrare questi granuli con un miscuglio di colori, nel quale m'imbattei a caso, e che si è consecutivamente addimostrato oltremodo utile in molte altre applicazioni istologiche. Mi proponevo preparare un miscuglio colorante di Ehrlich e, per una preparazione soverchiamente arbitraria da mia parte, mi trovai invece dinanzi ad un altro, che, applicato sui tessuti, dava luogo alle più eccellenti differenziazioni.

Incitato consecutivamente dal Prof. R. Heidenhain, determinai in una serie di ricerche a parte le proporzioni della soluzione, che, a differenza di quella di Ehrlich, si mostrò risultare come è detto nella nota (1).

Concentrato così come è questo miscuglio, tinge in pochi minuti i granuli dei preparati a secco. Sui tagli invece, ho trovato vantaggioso fare agire la stessa soluzione, diverso tempo, a seconda dei casi, e dopo la diluizione con 80 sino 120 p. di acqua distillata. Dopo tale azione, specialmente se il trattamento al sublimato del tessuto si è in precedenza ben fatto, si ha spesso innanzi una delle più distinte e chiare colorazioni (2).

I nuclei sì dei corpuscoli bianchi, che degli epitelî e degli

(1) Si preparano 3 soluzioni sature di *arancio*, di *fucsina acida* e di *verde di metile* in acqua distillata ed alla temperatura di stanza (17-20° c.). Agitata per bene ed assodata dopo diversi giorni la *completa saturazione delle stesse* (in 100 c. c. di acqua distillata si sciolgono in circa 15 grammi di arancio, 60 di fucsina e 10 di verde di metile), si filtrano separatamente e si mischiano insieme, pigliando 10 p. di quella di arancio, 2 di fucsina e 3 di verde di metile. Per evitare precipitati, è opportuno preparare il miscuglio, facendo succedere le 3 sostanze nello stesso ordine nel quale le ho nominate ed aggiungere il verde di metile poco per volta a gocce e sotto continuo scuotimento. Per chi voglia ripetere la stessa colorazione, senza la noia della preparazione del miscuglio colorante, aggiungo che si può ritirare dal *Laboratorio di Chimica fisiologica del Dott. Grübler* in Lipsia questo miscuglio, colà preparato secondo le mie prescrizioni.

(2) Ordinariamente faccio agire per 24 ore una soluzione concentrata di sublimato in acqua con sale da cucina, sui tessuti da fissare, dopo si lavano per 6-12 ore in acqua corrente, ed infine si induriscono nel progressivo alcool.

elementi connettivali sono colorati in azzurro, il protoplasma in roseo, i granuli in rosso vivo, i corpuscoli rossi in arancio ed i nuclei in mitosi in verde. È inutile aggiungere che tali preparati anche dopo anni non si decolorano, se si è avuto cura di rischiarare il taglio in xilolo, invece dell'olio di garofalo.

Il fatto, che questi granuli si sono rinvenuti quasi esclusivamente nei leucociti, i quali a preferenza facevano notare movimenti amiboidi, invita a ritenere il fenomeno quale espressione della contrattilità del protoplasma e così comprenderlo nel capitolo del *fagocitismo*. Anche qui tratterebbesi, come vuole Golgi, « di inglobazione e forse anche di digestione e distruzione di elementi estranei », analogamente a ciò che ha luogo per diversi prodotti di alcune infermità, ad es. malaria (Marchiafava, Celli, Golgi, ecc.), dei granuli di cinabro (Ponfick, Siebel, ecc.) e dei microrganismi (Metschnikoff).

*I principali rappresentanti di una 2ª varietà di leucociti* sono quelli riportati nelle Fig. II *a*, *b*, *c*, *d*. Il protoplasma di questi leucociti si è relativamente ridotto in volume, a causa dell'assoluta maggiore grandezza assunta dal nucleo, ed appare finamente granuloso od omogeneo; spesso ancora è dato in esso discernere una rete finissima di filamenti granulosi, che limita spazii occupati da una sostanza omogenea.

Il leucocito di questa varietà è il più grosso fra tutti e può misurare sino a 20-23 μ; il nucleo, da rotondo quale era, è divenuto ovale, senza che però la sua delimitazione mostri una regolarità rispondente all'ovale. La membrana nucleare appare meno spessa di quella della precedente forma e rinchiude in più abbondanza sostanza cromatica, disposta in granuli e qualche volta anche in filamenti (II *a*, *b*). Altra volta nello interno del nucleo vedesi un ammasso centrale di sostanza cromatica con gittate acromatiche, che vanno in tutti i sensi, ed alle cui estremità spesso in forma raggiata si trovano accumoli sotto forma granulare della sostanza cromatica (II *c*, *d*). Questi leucociti sono andati sinora confusi con i precedenti e si sono indicati col nome di *leucociti mononucleari*.

Caratterizza la 3ª *varietà di leucociti un ulteriore mutamento di forma del nucleo.* Questo, come le Fig. III *a, b, c, d, e, f* in fase progressiva ci mostrano, si è curvato su di un lato, assumendo la forma di rene, di ferro di cavallo, di semicerchio, ecc. La disposizione della sostanza cromatica in questi nuclei è diversa. Per lo più vedesi, come se da una massa centrale si irraggiassero porzioni della cromatina verso la periferia, ora sotto forma di granuli (*a, c, d, e, f*), or sotto forma di filamenti (*b*), che alle volte, per la disposizione ed i rapporti reciproci, ricordano sebbene molto lontanamente alla divisione longitudinale dei primitivi fili in filamenti figli.

La graduale metamorfosi rilevabile nelle fasi qui riportate fa ritenere probabile che queste forme di nuclei siano in diretta derivazione dai precedenti.

*Una* 4ª *varietà di leucociti è contradistinta da una più progredita segmentazione in 2 o più gruppi della sostanza cromatica nell'interno della membrana nucleare* (Fig. IV *a, b, c, d, e, f, g, i*). La disposizione in filamenti od in granuli, osservata nella precedente varietà, scompare quasi del tutto in questa, ed a suo luogo vedonsi ammassi spesso di ineguale grandezza di sostanza cromatica, fittamente concentrata insieme e difficilmente differenziabile nei suoi componenti.

Più costantemente si trovano questi ammassi alle estremità dell'arco nucleare e nel suo mezzo, ed impartiscono spesso al nucleo le più strane figure. Nella Fig. IV *c*, ad es., si ha una immagine, che si avvicina molto a quella di un embrione, con l'estremità cefalica e caudale. Altra volta, la forma del nucleo, pur conservando il tipo su riportato, si allunga oltremodo sino a che i due estremi dell'arco nucleare si toccano e spesso apparentemente si fondono insieme, sì da impartire al nucleo la forma di anello (*e, f, g*).

In virtù di questa disposizione a gruppi della sostanza cro'atica nell'interno del nucleo, fra l'uno e l'altro gruppo si de, sopratutto nei preparati a fresco, una zona apparenteiente vuota, più trasparente ed alquanto assottigliata. Altra olta in questo stesso sito si nota rimarchevole assottiglia-

mento ed introflessione della membrana nucleare (*a*, *e*, *f*, *i*). Altra volta infine questa, quale guaina quasi senza contenuto, si torce sul suo asse, cosicchè gli ammassi cromatici si dispongono nelle più diverse posizioni fra di loro. Come nella Fig. *i*, per questo contorcimento sul proprio asse della vuota membrana nucleare si è avuta una disposizione ad *S* del nucleo, così si possono avere ancora altre molte forme, nelle quali, non raramente, alcuni osservatori, a proposito della atipia dei leucociti, hanno voluto veder rappresentato tutto un alfabeto.

Oltre a tutto ciò, differenzia ancora questa varietà di leucociti l'omogeneità e la trasparenza assunta dal protoplasma. Mentre, come si è visto, da grossolanamente granuloso, come si trova qualche volta quella del primo gruppo, è divenuto finamente granuloso e reticolato nei successivi, nei leucociti di questa come delle seguenti varietà diviene sempre più trasparente e nei preparati a frescò si scioglie con relativa facilità nella soluzione al 5 °/₀ di acido acetico.

Sono i leucociti di questa come quelli della precedente varietà, che si sono indicati sinora col nome di *atipici*, *polimorfi*.

*I rappresentanti di una* 5ª *varietà di leucociti si differenziano dagli ultimi per la scomparsa della membrana nucleare, residuata nel precedente stadio fra gli ammassi della sostanza cromatica* (Fig. V *a*, *b*, *c*, *d*). In tal caso, in mezzo ad un protoplasma, oltremodo fino e trasparente, si vedono 2-4 nuclei, spesso di diversa grandezza, di forma rotonda od ovale, fortemente colorati ed uniti fra di loro a mezzo di più o meno esili gittate di sostanza acromatica.

Infine, *in un' ultima varietà di leucociti scompare anche il ponte acromatico messo fra le frazioni nucleari* ed, in seguito a ciò, in mezzo ad un protoplasma appena visibile e con incerti contorni, si vedono gli stessi nuclei del tutto separati fra di loro. Ai leucociti di questa e della precedente varietà si è dato il nome di *polinucleari*.

---

Volgendo ora uno sguardo sintetico sulle modificazioni nucleari, si può dire che il nucleo del leucocito, da rotondo e piccolo quale era originariamente, s'ingrossa e diviene ovale, poi si piega su di un lato, assume così la forma di rene, mentre nel suo interno incominciasi a notare segmentazioni della sostanza cromatica, che divengono sempre più evidenti, sino a dividere la cromatina in gruppi indipendenti. Nello stesso tempo, la primitiva membrana nucleare, nei punti rispondenti ai segmenti vuoti del nucleo, prima si assottiglia, ed intraflette, poi scompare del tutto, sino a mettere in libertà i prodotti del primitivo nucleo.

---

*Come sono da intendere queste diverse forme di nuclei?* Può trattarsi di un processo di degenerazione, di rigenerazione od anche di prodotti artificiali di preparazione. Recisamente è da escludere l'ultima possibilità. Contro la stessa parla non solo l'osservazione del maggior numero delle su riportate forme da parte di diversi altri osservatori, ma ancora il fatto che le stesse si sono sopratutto viste nei preparati a fresco.

Löwit, al proposito di analoghi studi, è indotto a dubitare dell'esistenza di forme polimorfe e polinucleari di leucociti, dicendo di averle viste insorgere nei preparati a secco sotto gli stessi suoi occhi (1). L'essiccamento, in verità, riduce spesso un poco il nucleo, ma non dà luogo a nuove forme, perchè quelle dei preparati a secco rispondono a quelle stesse dei preparati a fresco e degli organi fissati con i migliori mezzi d'uso.

Löwit vorrebbe anche vedere in parecchie di queste forme, oltre ai nominati prodotti artificiali, degenerazione (2).

Come ho già di sopra detto (p. 5), detriti dei nuclei dei corpuscoli bianchi si sono anche rinvenuti in questo sangue, ma

(1) *Sitzb. d. k. Acad. der Wissensch. Wien.*, III, Iuni, 1885, p. 4.
(2) *Sitzb. d. K. Acad. der Wiss,* III Abth, 1885. Estratto, p. 6 e 66.

essi si differenziano a prima vista dalle forme descritte. Si tratta per lo più di masse libere della più diversa grandezza, di forma irregolare e per lo più di aspetto granulare ed uniformemente colorabili.

Diverso è il caso nelle forme su riportate. Sono figure frequenti, ben determinate e caratteristiche. Per dippiù la varietà mononucleare dei leucociti fa osservare aumento della sostanza cromatica, fatto che difficilmente può essere comune ad una degenerazione. Inoltre la conservazione in un certo stadio e la metamorfosi consecutiva della membrana nucleare, come il fatto che i singoli nuclei figli nelle forme polinucleari hanno figura regolare, una membrana ed un contenuto sono tutti fenomeni, che parimenti non si accordano con i degenerativi.

Per queste ragioni credo debbansi ritenere queste figure come espressione di un processo di divisione, per il quale i corpuscoli bianchi di un leucemico si moltiplicano ed aumentano di numero.

Löwit, anche a proposito della leucemia, *arriva alla conclusione, che in questa infermità non si tratta, come si è sinora generalmente ritenuto, di reale moltiplicazione dei leucociti, sibbene di una diminuita distruzione degli stessi, per effetto di una probabile alterazione del plasma sanguigno.* Questa ipotesi cerca l'autore di appoggiare con il fatto che nel sangue di 10 casi di leucemia si osservò una sproporzione tra i leucociti uno- e polinucleari, nel senso che quelli di gran lunga la predominano su questi. Se Löwit di ciò si sorprende, molto più devesi meravigliare che nelle cellule di un organismo animale solo poche relativamente al gran numero si trovano in divisione. Naturalmente nel sangue sia di un leucemico, che di un sano, la devono soverchiare i mononucleari, perchè è relativamente esiguo il numero di quelli in divisione. Oltre a ciò, i mononucleari sono più numerosi, perchè rappresentano lo stadio in riposo del leucocito, stadio nel quale il leucocito resta più a lungo, a diversità dell'altro più transitorio. Inoltre Löwit ha tro-

vato sorprendente il numero dei mononucleari rispetto ai polinucleari (93,3 o 97,8 % — 2,7 o 2,2 %), perchè ha versato insieme molti stadî di leucociti, di cui alcuni rappresentano i punti di passaggio tra i mono- ed i polinucleari. Evidentemente, ritenuto per esatto che il leucocito mononucleare, per arrivare al polinucleare debba attraversare 5 stadî, se si sommano tutti i rappresentanti di questi si avrà un numero di gran lunga superiore a quello di uno stadio solo.

---

Diversi osservatori hanno rivolta la loro attenzione al modo di divisione dei leucociti.

Per Arnold i leucociti si dividono principalmente sotto il tipo della *indiretta frammentazione* (1), mentre Flemming incontra così divisioni dirette, che indirette (2). Bizzozero trova figure nucleari di leucociti in diversi nodi leucemici specialmente nel fegato (3), le quali, accanto ad altre trovate in mammiferi sani, ascrive a divisione indiretta, siccome mi risulta da private comunicazioni. Löwit invece ritiene che i leucociti si moltiplichino per una *modificata divisione diretta*, cioè a mezzo della *divisio per granula* (4). A quanto parmi rilevare dai lavori del Löwit la *divisio per granula* si avvicina molto all'*indiretta frammentazione* di Arnold.

Non conciliabili con questi sono i risultati di Peremeschko e Lawdowsky. Al primo riuscì notare *divisioni indirette* nelle cellule sottocutanee delle larve di tritone, mentre il secondo conferma la stessa osservazione nelle larve di axolotto (5).

---

(1) *Archivio di Virchow*, v. 97, p. 118 e 123.

(2) *Arch. f. mikrosk. Anatomie*, 1882, p. 72 e seg., più *Studien über Regeneration der Geweben*. Bonn. 1885.

(3) *Archivio di Virchow's*, v. 99, p. 380-382.

(4) *Sitzb. d. k. Akad. der Wiss. in Wien*. v. 92, III, Abt. 1885.

(5) *Arch. für mikrosk. Anatomie*, 1880, v. 17, p. 170-171, più *Centralbl. med. Wiss.* 1878, n. 30; più *Arch. di Virchow's*, v. 96, p. 89 e 91, g. fig. 24 e 26, tav. VII.

Ultimamente ha osservato ancora Kusschitzky (1) figure cariocinetiche dei leucociti nell'interno dei vasi del mesenterio dei cani neonati, e da questa osservazione va defilato alla conclusione che sì per i leucociti, come per ogni altra cellula animale non esista altro tipo di divisione all'infuori della mitotica, cariocinetica o indiretta di Flemming.

Come da questo rapidissimo cenno letterario facilmente si rileva, la quistione relativa al modo di partizione e quindi moltiplicazione dei leucociti è ancora ben lungi dal dirsi risoluta. Per gli uni queste cellule si moltiplicano per divisione diretta ed indiretta al tempo stesso, per altri per frammentazione e segmentazione indiretta, mentre per altri ancora esclusivamente sotto il tipo della divisione indiretta. Queste differenze, come opportunamente osserva Waldeyer nel suo eccellente lavoro sulla cariocinesi (2), possono tenere in parte al fatto che sinora sotto i nomi di cellule linfoidi, di cellule migranti e di leucociti si son buttate insieme organismi cellulari di differente origine e differente valore biologico. Oltre a ciò, anche il fatto che diverse di queste osservazioni si fecero in un tempo in cui non era così ben definita e distinta la divisione indiretta dalla diretta, può darci ragione delle diverse opinioni. Per dippiù i nuclei dei leucociti possono trovarsi in diverse fasi, come nelle regenerative, regressive, ecc. e così si possono presentare sotto diverse immagini. Da ultimo, nel pronunziarsi su questi differenti risultati, non merita essere dimenticata l'accusa che Löwit e Baumgarten (3) rivolgono a coloro che ammettono per i leucociti esclusivamente una divisione indiretta, cioè di aver forse confuse la divisione indiretta di altre cellule vicine (corpuscoli del connettivo, endotelio, corpuscoli rossi, ecc.) con quelle dei leucociti. Da mia parte, quale contributo alla quistione in discorso, senza uscire dai modesti limiti di questo lavoro, posso aggiun-

---

(1) *Centralbl. f. m. Wiss.*, 1887, n. 6.
(2) *Archivio di Anatomia microscopica*, 1888, vol. 32, pag. 41.
(3) *Archivio di Virchow's*, V. 78, 1879.

gere che mi trovo di aver condotte molte ricerche sugli organi e sul sangue di larve di rana, di salamandra, come su quelli di axolotto, di cane, conigli, cavie, ecc., e *mai ho rinvenuta una* non *dubbia divisione indiretta di un vero leucocito.* Si sono incontrate divisioni tipiche in due metà della sostanza cromatica, riunite spesso da esili filamenti di sostanza acromatica, ma non una vera cariocinesi. In seguito a ciò, per quello che si riferisce ai leucociti di mammiferi e di anfibii, parmi pel momento dover ritenere per non sicuramente dimostrata l'esistenza di una divisione indiretta.

Nel caso presente, cioè di questo individuo leucemico, a primo sguardo riconoscesi che non può trattarsi nè di *divisione diretta*, nè *indiretta*, perchè quivi non ha luogo la divisione in 2 metà uguali, come in quella è il caso, perchè manca la formazione di fuso sia da parte della sostanza acromatica del protoplasma, che del nucleo, lo speciale ordinamento in spirema dei fili cromatici, la divisione longitudinale degli stessi, la disposizione a piatte equatoriali, la scomparsa della membrana nucleare, ecc., come in questa è il caso. Invece pare che la serie di forme su riportate ben si possa coordinare sotto la *indiretta frammentazione di* Arnold. Difatti è in queste forme che si è osservato un aumento della sostanza cromatica e gli strozzamenti in più parti della stessa. Gli altri fatti, sfuggiti ai precedenti osservatori e quivi, come credo, per la prima volta seguìti, come *le modificazioni del protoplasma, il progressivo mutamento di forma del nucleo, le partizioni caratteristiche della sostanza cromatica, la conservazione della membrana nucleare, il ponte di sostanza acromatica fra i singoli nuclei figli, sarebbero solo fasi dello stesso tipo di divisione, qui coordinato e riportato in tutte le sue progressive fasi.*

---

CONCLUSIONI. — Le diverse forme di corpuscoli bianchi di leucemico (leucociti mono- e polinucleari, finamente e ossolanamente granulosi, atipici, polimorfi, ecc.) non sono

diverse individualità anatomiche, sibbene stadii di passaggio di una stessa forma cellulare.

I leucociti si possono distinguere in quelli *neoformati* (Fig. I *a*, *b*), in quelli *adulti* (Fig. I *c*, *d*), ed in quelli in *divisione* (Fig. II, III, IV, V, VI).

I leucociti in divisione attraversano diverse fasi, di cui le più caratteristiche sono le 5 seguenti:

*a*) Aumento della sostanza cromatica (Fig. II *a*, *b*).

*b*) Inizio di divisione della sostanza cromatica e mutamento di forma del nucleo (Fig. II *c*, *d*, III *a*, *b*, *c*, *d*, *e*, *f*).

*c*) Completa separazione della sostanza cromatica e più progredito mutamento di forma del nucleo (Fig. IV *a*, *b*, *c*, *d*, *e*, *f*, *g*, *i*).

*d*) Scomparsa della membrana nucleare (Fig. V *a*, *b*, *c*, *d*).

*e*) Scomparsa del ponte acromatico ed indipendenza dei nuclei figli (Fig. VI *a*, *b*).

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XIII. N. 14.

# SULLA
# ETIOLOGIA DELL'INFEZIONE MALARICA (1)

## MEMORIA

DEI PROF.

A. CELLI e G. GUARNIERI

(Tav. VI).

Dopo l'ultimo lavoro di Marchiafava e d'uno di noi sull'infezione malarica (2), osservazioni meritevoli di essere ricordate pubblicarono intorno a quest'argomento il Golgi, il Chenzinsky e il Councilmann. Il primo (3) dimostrò come « in questa malattia il fagocitismo è un processo regolare che svolgesi periodicamente quale regolare funzione dei globuli bianchi, funzione che si compie con precisabili modalità in corrispondenza di determinate fasi del ciclo evolutivo dei parassiti malarici, ed in determinati periodi di ciascun accesso febbrile ». Il secondo (4) ha principalmente confermato le nostre osservazioni ed assennatamente ribattute le critiche mosseci

---

(1) Comunicazioni preventive. *Riforma Medica*, settembre e ottobre 1888, N. 208, 236. Memoria letta alla R. Accademia Medica di Roma nella seduta del 23 dicembre 1888.

(2) *Atti della R. Accademia Medica di Roma*, 1887, vol. III, serie 2ª. *rch. per le Scienze Mediche*, vol. XII, n. 8, 1888. *Archives italiennes ; Biologie*, tom. IX, fasc. III, 1888.

(3) *Central. für Bacteriologie und Parasitenkunde*, III Bd., N. 13, '88.

(4) *Riforma medica*, N. 123, 124, 125, 1888.

contro. Il lavoro del terzo (1) si riassume presto, poichè, citando male o tacendo fatti ch'egli doveà pur aver letto nelle memorie che annovera nella Bibliografia, non ha che ripetuto sostanzialmente e spesso fino ne' più minuti particolari, ciò che Marchiafava ed uno di noi, e in parte il Golgi, avevano pubblicato, soltanto aggiungendo del suo alcune piccole osservazioni delle quali avremo a parlare in prosieguo.

Intanto i sopraccennati lavori alla questione sulla natura della causa della malaria non aveano fatto fare alcun passo importante: nulla in verità ci avevano imparato dell'intima struttura delle forme plasmodiche, nulla della struttura e dell'evoluzione delle forme più rare qui da noi, e perciò finora meno studiate, cioè di quelle del Kelsch, Laveran e Richard, nulla infine dei rispettivi rapporti fra queste forme e quelle.

Di cosiffatti problemi noi ci siamo occupati nella decorsa stagione malarica, in cui, essendo stata piuttosto grave l'endemia, abbiamo potuto scegliere il materiale di studio fra circa 2000 febbricitanti, ai quali facemmo l'esame del sangue insieme col Prof. Marchiafava che, rivolto ad altro lato del problema, ci ha pur comunicato qualche fatto che si riferiva al nostro argomento (2).

Per riguardo alla struttura delle forme plasmodiche, Marchiafava ed uno di noi già nella prima memoria (3) avevano in alcune delle loro figure nettamente disegnato due parti, una più, l'altra meno colorabile. In seguito, nelle forme ameboidi senza pigmento, a fresco e colla soluzione alcoolica di turchino di metilene colorando il sangue disseccato, avevano distinte due zone una periferica più spessa, più splendente, più colorabile, da cui partono i pseudopodi, l'altra centrale sottile, pallida e niente o pochissimo colorabile.

---

(1) *Fortschritte der Medicin,* N. 12 e 13, 1888.

(2) Sentiamo il dovere di ringraziare il Prof. Guido Baccelli per averci fatta anche in quest'anno la squisita cortesia di mettere a nostra disposizione i Laboratori della sua Clinica.

(3) *Atti della R. Accademia dei Lincei,* 1884.

A nostra volta per conoscere la più fina anatomia di quelle forme, avevamo da un pezzo provati e riprovati i migliori metodi d'istologia cellulare, facendo agire varii colori di anilina sugli elementi del sangue fissati coi noti mezzi (acido osmico, acido cromico, sublimato, acido solforoso, acido picro-solforico del Kleinenberg, ecc.). Ma i nostri tentativi erano riusciti sempre a vuoto. Neanche dal disseccamento rapido o graduale del sangue e dalla successiva azione de' varii liquidi coloranti eravamo arrivati a ritrarne più intime particolarità di struttura che non n'avevano già ricavato Marchiafava ed uno di noi.

Pensammo allora di colorire il sangue a fresco e sul posto, come fece il Bizzozero per le piastrine, e adoperare i colori d'anilina (incominciando dal così utile turchino di metilene) sciolti in transudati delle cavità sierose dell'uomo.

Per questo scopo colle regole antisettiche si raccoglie del liquido idroascitico entro provette chiuse con ovatta e sterilizzate.

Entro una provetta che contenga siero per $^2/_3$ circa della sua altezza si versa ad occhio della polvere di turchino di metilene: questa per poco galleggia, e poi lentamente cala al fondo, colorando intensamente il siero che poi si filtra raccogliendolo in un'altra provetta.

Un tal liquido colorante si conserva in genere a lungo, senza decomporsi e dopo anche parecchi giorni nè al microscopio offre alcun microrganismo, nè, postane qualche goccia a coltivare nel gelosio e alla stufa, sviluppa nulla.

Per colorare il sangue, si pulisce un dito dell'infermo, o meglio si lava con sublimato (1 $^0/_{00}$) alcool ed etere: si fa sul polpastrello una puntura di spillo; si spreme una goccia di sangue, e a questa si aggiunge una goccia della soluzione colorante, portandovela con una bacchetta di vetro. Il miscuglio he ne risulta si raccoglie sul coprioggetto, che si adagia sul ortoggetti, avendo cura di premerlo in modo che i globuli ossi siano stratificati e non riuniti a pila.

La colorazione impiega un certo tempo a farsi manifesta;

cosicchè quando non se ne voglia seguire il graduale sviluppo, i preparati si terranno dentro una camera umida e si cominceranno a osservare dopo 1-3 ore: non si riesce però a conservarli così che per un tempo limitato.

Oltre al turchino di metilene adoperammo collo stesso metodo anche la dalia, il verde di metile, la safranina, il violetto di Hoffmann, il rosso di Congo, l'alizarina, le due eosine, ecc.; ma non avemmo a lodarci che della dalia.

Con la sopradetta colorazione primi a colorirsi sono, in taluni globuli bianchi, i nuclei e alcune granulazioni. Le piastrine si colorano anche presto in due parti ben distinte, l'una più colorata e per lo più di fianco all'altra pallidamente colorata. Anche taluni globuli rossi senza plasmodi possono presentare una parte colorata a punti o strie, che o possono essere verso il centro del globulo irregolarmente accumulate come a gomitolo più o meno lasso e a contorni irregolari, talora con qualche punto molto intensamente colorato, oppure irregolarmente disseminate pel globulo (1). Marchiafava ed uno di noi nella 1ª tavola della prima memoria, in alcuni globuli aveano insieme ai plasmodi disegnate anche di queste parti colorabili, le quali si ritrovavano non solo in altre malattie come morbo maculoso di Werlof, morbillo, scarlattina (2),

---

(1) Il Prof. P. Ehrlich, come dice egli stesso nella memoria « Zur Physiologie und Pathologie der Blutscheiben » (*Charité Annalen*, 1885) colorando il sangue col turchino di metilene, per primo nei globuli rossi dell'uomo, specialmente in casi di gravi anemie, e in globuli rossi di conigli ha descritto zone diffusamente colorate in bleu e granuli intensamente colorati. Anche il Prof. Foà (*Atti del 12º Congresso nell'Associazione Medica Italiana*, Pavia, 1888), trattando con azzurro di metilene i globuli rossi disseccati e quindi esponendoli leggermente all'acido osmico ha rilevato o nel centro o nella periferia una corona di minutissimi granuli bleu, oppure (non disseccando troppo il sangue) un reticolo o trama nelle cui maglie si trovano dei granuli. Secondo il Prof. Foà, e più anche secondo il Prof. Mondino (*Giorn. di Scienze naturali*, ecc. Palermo, vol. XIX, 1888) si tratterebbe di residui di sostanza nucleare.

(2) È noto che L. Pfeiffer (*Zeitschrift für Hygiene*, II Bd. 1887) avea annunziato d'aver visto i nostri plasmodi anche nel sangue di scarlattinosi. In dieci casi di questa malattia, in tutti i suoi stadii e con ripetuti esami a fresco e con la sopradetta colorazione non abbiam potuto

vajolo, tifoidea, varie anemie, polmonite, ecc., ma anche in sangue di persone apparentemente sane, e non hanno a che far nulla colla particolare struttura che vedremo dei plasmodi della malaria.

Anche i vacuoli che normalmente possono occorrere nei globuli rossi mostrano talora una pallida tinta uniforme.

Per andare con ordine divideremo quel che siegue in due capitoli principali, a lor volta sottodivisi in tanti brani che corrispondano alle più salienti forme che si ritrovano nel sangue dei malarici. Per la stretta analogia morfologica con tipici parassiti endocellulari di piante, d'animali (1) (anche dell'uomo) conosciuti già nella classe dei Mixomiceti o Mice-

---

osservare nulla di simile. È probabile quindi che il sopracitato autore, al pari di alcuni altri, abbia confuso gli accidentali vacuoli dei globuli rossi coi nostri plasmodi. Come già da questo errore, così da quello di confondere coi nostri plasmodi le piastrine e le chiazze di colorazione normale dei globuli rossi, mettiamo in guardia gli osservatori, consigliando di studiare bene il sangue normale e in altre malattie prima che quello nella infezione malarica.

(1) Nei limiti del regno vegetale e animale inferiore, in un regno quindi naturalisticamente non bene definito, vivon questi Micetozoi inferiori e Sporozoi, che facendo una vita parassitaria, spesso nel senso più anatomico della parola, cioè dentro cellule di vegetali o animali, ne posson produrre svariate e talora gravissime malattie. Per accennarne soltanto alcune delle più conosciute negli animali superiori prodotte da Sporozoi, nominerò la psorospermosi nelle cellule del fegato del coniglio, gli utricoli di Miescher nelle fibre muscolari striate del maiale e del montone — e nell'uomo — nelle cellule della pelle, secondo Klebs, Virchow, più nettamente secondo Bollinger e recentemente Neisser, il mollusco contagioso, e, non improbabilmente, secondo lo Pfeiffer, anche il vaiuolo. Questi sporozoi possono invadere tutti i metazoari; ad es., sotto forma di microsporidii (Balbiani) producono la pebrina del baco da seta, sotto forma di mixosporidii (Bütschli) posson far strage di pesci d'acqua dolce: spessissimo in forma di coccidii si ritrovano nelle cellule epiteliali dell'intestino o del fegato di parecchi animali (es. di batraci, uccelli, taluni mammiferi, anche dell'uomo): nelle cellule intestinali delle rane furono dapprima considerati come nuclei accessorî (Nebenkerne). Sono esseri semplicissimi, unicellulari, col protoplasma diviso più o meno nettamente in ectoplasma ed endoplasma, provvisti di nucleo e talora di vacuoli; si moltiplicano attivamente anche per una specie di sporulazione endogena (con o senza precedente incistamento) ed hanno infine uno stadio resistente o capsulato.

tozoi (De Bary (1), Zopf (2), e degli Sporozoari (Leuckart (3), Bütschli (4), Balbiani (5), intitoleremo *a potiori* i due capitoli:

*A*) Stadio ameboide o dei *plasmodi* (Marchiafava e Celli).

*B*) Stadio dei *corpuscoli falciformi* (Corpi cistici N. I, II, III di Laveran e Richard).

**Stadio ameboide.**

Questo, in cui il plasmodio (6) fa la sua vita endocellulare nel globulo rosso, naturalmente si sottodivide in due fasi principali, cioè vegetativa e riproduttiva.

Nella *fase vegetativa*, che va dal plasmodio senza pigmento a quello pigmentato e che ha gradatamente invaso tutto il globulo rosso, noi troviamo sempre due sostanze; una per lo più all'esterno o di lato, più intensamente colorata e nelle forme pigmentate contenente i residui non digeriti del globulo rosso, cioè i granuli ed aghi di pigmento nero (melanina): l'altra ordinariamente in quantità minore della prima, nelle forme in riposo disposta al centro o accumulata in figura rotondeggiante verso la periferia e colorabile molto debolmente. Per analogia cogli esseri sopracitati si può denominare la prima ectoplasma, la seconda entoplasma. Già Marchiafava ed uno di noi notarono che nei piccoli plasmodi senza pigmento l'ectoplasma colorandosi prende figura d'anelli che sembrano come stampati sul globulo rosso, cioè prende la stessa apparenza che a fresco, dopo arrestatosi il movimento

(1) *Die Mycetozoen*, 1864.

(2) *Die Pilzthiere oder Schleimpilze*. Breslau, 1885.

(3) *Die Parasiten des Menschen*, etc. Leipzig und Heidelberg, 1879-1886.

(4) *Bronn' Classen un Ordnungen des Thierreichs*, Bd. I, Sporozoa, 1882.

(5) *Leçons sur les Sporozoaires*. Paris, 1884.

(6) Chi credesse non proprio l'uso di questa parola, dovrebbe leggere le Memorie sui Micetozoi citate nelle note bibliografiche, ad es. quella sul Protochytrium Spirogyrae (Borzi).

ameboide. Però come a fresco nel periodo de' movimenti ameboidi, così anche dopo la sopradetta colorazione, è facile, in ispecie nelle forme libere pel plasma, accertarsi non essere anelli propriamente detti, ma invece fatti di due sostanze, delle quali la più interna così pallidamente colorata da trasparirne il globulo rosso; il che conferma come, secondo Marchiafava ed uno di noi, sia soltanto apparente la figura anulare, e contradice all'idea dell'Osler e del Councilman, secondo i quali il frammento di globulo rosso che traspare sarebbe invece a dirittura incluso.

Talora nei plasmodi pigmentati in via di sviluppo, più spesso in quelli maturi, le due sostanze plasmatiche sono irregolarmente ammassate anche dopo che la colorazione abbia agito da qualche ora; il più delle volte però sono bene delimitate e in tal caso nelle forme pigmentate piccole o medie o grandi si vede nell'entoplasma, circondato cioè da uno spazio chiaro, un corpo a limiti netti e che presenta una particolare struttura; cioè o una colorazione pallida, o su questa uno o due corpicciuoli più intensamente colorati, oppure la parte più colorata disposta come a reticolo. Alcuni di questi corpi si vedono altresì, prima che si siano fatti immobili i plasmodi nei quali sono, seguirne i movimenti, presentare cioè ancora un certo grado d'ameboità.

Questo carattere, e insieme il modo di colorazione, e la sede, ove sono costantemente, cioè in mezzo all'entoplasma, fanno considerare questi corpi come veri e propri nuclei, quali si ritrovano, alle identiche condizioni, negli esseri più volte ricordati (1).

Nei piccoli plasmodi senza pigmento o pochissimo pigmentati sull'orlo dell'ectoplasma spiccano talora dei punti più co-

---

(1) Se a questi nuclei si attribuisse, come ci consiglia il nostro Grassi, a struttura vescicolosa, allora il plasmodio sarebbe costituito da un protoplasma con un nucleo vescicolare, come nel Protochytrium Spirogyrae Fisch) e in tanti altri esseri analoghi, e l'uno o i due corpicciuoli suddetti, più intensamente colorati, sarebbero nucleoli.

lorati, che potrebbero essere il principio del differenziamento del nucleo.

Quantunque col nostro metodo (1) non si possa davvero parlare d'artifizi di preparazione, essendo il liquido colorante così omogeneo da conservare per un certo tempo anche l'ameboità dei plasmodi, pure non sarà inutile di ricordare che anche a fresco siam riusciti a vedere figure nucleate analoghe a quelle che si vedono nei preparati colorati.

Oltre ai plasmodi nucleati, il sopradetto metodo di colorazione ne pone in evidenza alcuni, nei quali il protoplasma colorato circonda degli spazi chiari non colorati. Di questi spazi con forma rotondeggiante o irregolarmente allungata se ne posson trovare uno o due in un medesimo plasmodio, talora insieme al nucleo: essi potrebbero avere il significato di vacuoli.

Le precedenti particolarità di struttura non si osservano più quando i plasmodi passano alla *fase riproduttiva* o di sporulazione, nella quale come hanno dimostrato per primo Marchiafava ed uno di noi, possono entrare in qualunque periodo siano della loro vita vegetativa; cioè o quando sono piccole masse ameboidi senza pigmento, o quando sono pigmentati ma non hanno invaso tutto il globulo rosso, o quando hanno questo interamente distrutto.

Prima di annoverare diverse modalità di sporulazione, è a dire come anche nei corpicciuoli che direttamente ne provengono, con la colorazione si differenziano le due sostanze sopradette, cioè una periferica colorata intensamente e una centrale debolissimamente o niente colorata: in quella si può notare anche un punto più colorato; il che tende a rilevare l'identità di struttura di questi corpicciuoli in scissione con quelli endoglobulari ameboidi senza pigmento.

Alla modalità di riproduzione a spore rotonde per primo

(1) Ciò che dei nostri plasmodi col suddetto metodo di colorazione avviene di quelli dei Micetozoi anche colla sottrazione sperimentale di ossigeno. Confr. Zopf, loc. cit.

descritta da **Marchiafava** e da uno di noi, a quella a spore piriformi o a margherita e a quella per così dire ad anello descritte poi dal **Golgi** (in quest'ultima la parte centrale del plasmodio, senza segmentarsi, rimane divisa dall'altra per un distinto orlo, espressione d'una membranella delimitante) abbiamo da aggiungerne ancora delle altre. Una è costituita da corpi molto allungati o fusati, col pigmento raccolto nel mezzo o distribuito nella parte periferica. Questi corpi così fusati potrebbero rappresentare il passaggio fra le spore e lo stadio successivo dei corpuscoli falciformi, cioè il primo inizio di questa metamorfosi delle spore nella medesima sede, ove si sono esse prodotte, come avviene ad esempio costantemente negli sporozoi dell'ordine dei coccidii? Un'altra modalità è che la divisione sia incompleta, come in quella ad anello del **Golgi**, rimanendo però la parte, che non si segmenta, di lato e come una massa finamente granulosa, pigmentata, senza contorno netto e membranella delimitante.

Dobbiamo di più accennare ad una segmentazione che fanno i plasmodi pigmentati maturi; cioè il pigmento anzichè rimanere irregolarmente distribuito od accumulato al centro, si dispone in tanti piccoli cerchi; la sostanza protoplasmatica si differenzia nello stesso senso, e dalla periferia si staccano piccoli corpicciuoli pigmentati rotondi. Questi si possono vedere gemmare e disgregarsi anche dai plasmodi pigmentati e e col pigmento irregolarmente disposto; alcuni se ne vedono anzi attaccati ancora al corpo-madre e presentano talora un corto prolungamento flagelliforme, leggermente ondulante e anche pigmentato. Di questi piccoli corpicciuoli rotondi pigmentati, nelle ore che precedono il nuovo accesso febbrile, in alcuni casi se ne trova un numero maggiore che dopo; con tuttociò non possiamo accertare se siano essi sempre il prodotto d'una vera sporulazione o d'un disgregamento dei plasmodi pigmentati.

**Marchiafava** ed uno di noi (1) hanno più volte osservato

(1) Memoria quarta, loc. cit.

un processo di vacuolizzazione, menzionato già dal Golgi, che inclinò a considerarlo siccome un modo di segmentazione. Questo processo consiste in ciò che il plasmodio pigmentato si vacuolizza e nell'interno de' suoi vacuoli appaiono dei piccoli corpuscoli jalini. Di plasmodi financo con 7 vacuoli noi ne abbiamo veduti in quest'anno in due casi, nell'apiressia precedente di 3-4 ore la febbre e una volta in molto numero, alcuni anche endoglobulari e insieme ad altre forme in scissione. I piccoli corpuscoli jalini, che si trovan dentro i vacuoli, prendono una tinta uniforme, come alcune volte i nuclei sopradetti e come questi sono circondati da uno spazio chiaro. Non si saprebbe quindi asserire se non possano rappresentare la fusione di più plasmodi piccoli nucleati, e quindi non sieno plasmodi nel senso botanicamente più stretto della parola.

Varie delle suddette modalità di sporulazione abbiamo veduto combinate insieme in alcuni casi: ma quale di esse accada, non siam riusciti a vedere come negli sporozoari, ad es., nei coccidii, e come anche in parecchi micetozoi, precedere un incistamento, cioè la formazione d'una membrana propria che racchiuda le spore.

Essendo il plasmodio ospite del globulo rosso, la sporulazione avviene qui senza bisogno d'incistamento, come in alcuni micetozoi tanto inferiori (*Plasmodiophora Brassicae* Woronin (1), *Aphelidium deformans* Zopf (2) quanto più elevati: tutto al più nelle forme più grosse il residuo scolorato dell'emazia può fare come un contorno che dà l'apparenza d'una membrana, ma come tale non può, contrariamente a quel che dice il Councilman, essere considerata. Ad ogni modo la riproduzione è nel modo più sicuro garantita, potendo non solo avvenire, come abbiam detto, in ogni fase dello stadio ameboide, ma forse anche, come vedremo, nelle fasi dello stadio susseguente per una specie di gemmazione (3).

---

(1) *Mittheilungen aus dem K. Gesundheitsamte,* I, Bd., Berlin, 1881.
(2) Zopf, loc. cit.
(3) Questa possibilità di moltiplicazione nelle varie fasi, conosciuta anche in altri organismi protozoari, spiegherebbe come per tutta la du-

Il Golgi ha pubblicato per primo che la scissione o sporulazione si effettua poco prima od in coincidenza dell'insorgere dell'accesso e il Councilman lo ripete, al solito, senza citare la fonte. Or bene, in genere è così, e Marchiafava ed uno di noi l'hanno già riconfermato; ma non deve esser preso troppo alla lettera. Difatto come il Golgi avea nella terzana osservato delle sporulazioni a distanza di 1-3 ore dall'inizio della febbre, e come Marchiafava ed uno di noi ne avean notato anche in giorni d'apiressia di quartane e terzane, così noi in quest'anno le abbiamo non di rado vedute 2-6 ore prima del principio dell'elevazione di temperatura e 6-7 ore dopo, oltrechè nelle febbri anche intermittenti e coi soli piccoli plasmodi endoglobulari, non o pochissimo pigmentati, ancora non abbiamo potuto trovare una legge ciclica ben definita.

E dobbiamo altresì ammettere esserci parecchie eccezioni alla legge del Golgi (1) che cioè vi ha un rapporto proporzionale fra la quantità di microrganismi esistenti nel sangue e l'intensità degli accessi febbrili, avendo veduto questi ripetersi, talora con intensità maggiore, quando quelli invece andavano scemando, senza amministrazione del chinino, come pure, e non di rado, avendo osservato degli accessi forti con pochissime forme nel sangue e viceversa, come del resto avea notato nella sua prima memoria (2) lo stesso Golgi.

Dopo fattasi la segmentazione si vedon liberi pel plasma i corpicciuoli che ne derivano. Quelli senza pigmento si posson colla colorazione riconoscere dalle piastrine per avere la parvenza di anelli, cioè più colorata la parte periferica, e quelli pigmentati si rivelan dai granuli e aghi di melanina, eccezionalmente dal piccolo prolungamento flagelliforme sopraccennato. Alcuni di questi corpicciuoli pigmentati liberi sono

---

ata d'un'infezione malarica possano nel sangue prevalere od esserci alcune fasi soltanto del parassita; per es. (ciò che da noi succede in estate così spesso) quelle umeboidi senza pigmento o pochissimo pigmentate.

(1) *Gazzetta degli Ospitali*, 1886, N. 53.

(2) *Arch. per le Scienze Med.*, vol. X, fasc. 4.

anche nucleati. Il Laveran avea già visto corpicciuoli sferici pigmentati liberi, ma li confuse colle forme dello stadio seguente con cui non hanno che fare. Secondo il Councilman sarebbero essi verosimilmente fuoriusciti dai globuli rossi: ma s'è vero che se ne posson trovare in globuli rossi scolorati o riconoscibili dal solo contorno che poi può scomparire, la sopra descritta genesi diretta dai plasmodi pigmentati maturi non può esser posta in dubbio.

**Stadio dei corpuscoli falciformi.**

L'analogia con quelli già noti nella classe degli Sporozoi, pur, come vedremo, nei particolari di struttura è tanta da giustificare il nome adottato. Anche qui distingueremo alcune *fasi principali*, cioè *semilunare o falciforme propriamente detta*, *navicolare* o *fusata*, *ovoide* o *rotonda* e *flagellata*.

Le forme di questo secondo stadio, le più facili a vedersi anche con mezzi ottici imperfetti, e così già in parte vedute dal Kelsch, furono poi descritte bene, ma non bene interpretate dal Laveran (1). Quest'ultimo osservatore studiando a preferenza il sangue di malarici, divenuti per la ripetizione degli accessi fortemente anemici, fu colpito dalle singolari forme di questo stadio e vi si fermò esclusivamente, considerandole per primo come esseri parassitari, e (tenendo conto della loro membrana) come corpi cistici, o cisti contenenti i veri parassiti della malaria (filamenti mobili). Egli distinse 4 forme; cioè - corpi cistici N. I o a semiluna, rispondenti alle nostre fasi falciforme e navicolare; - corpi cistici N. II o sferici rappresentanti le nostre fasi rotonda e flagellata, e coi quali coinvolse senza capirle alcune forme pigmentate immobili del nostro stadio ameboide; - filamenti mobili, secondo Laveran veri parassiti racchiusi nelle cisti, - corpi cistici

(1) « Nature parasitaire des accidents de l'impaludisme, etc. », Paris, 1881; « Traité des Fièvres palustres », Paris, 1884.

N. III che sembrano secondo il Laveran, e secondo noi sono, come vedremo, in realtà forme cadaveriche dei corpi precedenti.

Richard non fece che seguire le idee del Laveran, per quanto sulle prime ne avesse traveduto la erroneità.

Marchiafava ed uno di noi, che poi meglio descrissero e interpretarono le precedenti forme, dando ai veri (Laveran) parassiti preferibilmente la significazione di flagelli, notarono anche dei corpi della fase semilunare e fusata lo sviluppo endoglobulare, prima che si ritrovino liberi nel plasma, e notarono altresì la presenza di corpi pigmentati non muniti di flagelli mobili, ma con l'orlo periferico in preda a un movimento ondulante vivissimo: questi corpi furon poi visti anche dal Councilman, che al solito ne parla come di cosa sua, e rivisti in un caso anche da noi.

Forme globose, ovali, allungate più o meno semilunari furono in un caso vedute anche dal Golgi, che inclinò a considerarle come fasi di successivo sviluppo dei corpicciuoli provenienti dalla scissione.

Quando si ritrovan nel sangue le varie fasi di questo 2° stadio?

Secondo il Laveran negl'individui ch'hanno febbri intermittenti recidive e nelle cachessie palustri più spesso che nei febbricitanti di prima invasione. Il che in genere è vero; difatto studiando a preferenza le febbri estive, Marchiafava e uno di noi le trovaron ben rare volte, e in queste piuttosto nei casi di febbre perniciosa o subcontinua. Anche in quest'anno, rarissime a vedersi in estate, si son fatte un po' meno rare in autunno (1); cioè in generale nelle febbri primitive prevalentissime in estate non si ritrovavono che le forme del nostro stadio ameboide, spesso anzi le sole ameboidi senza pigmento; mentre nelle forme ostinate autunnali abbiamo qualche volta

(1) Le forme di questo secondo stadio, cioè quelle del Laveran, sono sempre, da noi, senza confronto le più rare a vedersi. Nella passata stagione malarica (Luglio-Novembre) su circa 2000 febbricitanti ne' quali facemmo l'esame del sangue, non le trovammo che in 10 casi!

rinvenute quelle delle fasi da falciforme a flagellata, *non però mai sole, ma accompagnate sempre, avanti la somministrazione del chinino, dalle nostre forme ameboidi senza pigmento, che sono perciò le forme più comuni e anche diagnosticamente le più importanti.*

Secondo il Councilman le fasi di questo 2° stadio si ritroverebbero nelle infezioni cachettiche con febbre irregolare e quando manca il tipico freddo febbrile.

Per dimostrare come ciò non sia perfettamente esatto, riportiamo dal nostro diario questi due casi:

**Caso N. 1.**

De Bernardini Francesco, d'anni 18, manuale, proveniente da Ladispoli, ha febbre quotidiana primitiva da 7 giorni.

*9 settembre* (2,30 pom.). — T. 38°. *Brivido. Sangue.* Scarsissimi plasmodi senza pigmento. Parecchi corpuscoli falciformi.

(4 pom.). — T. 39°,1. *Sangue* come sopra: di più scarsissime forme rotonde, alcune delle quali si convertono in flagellate sotto gli occhi.

*10* » (10 ant.). — Senza febbre. *Sangue.* Scarsi plasmodi senza pigmento; scarsissimi corpuscoli falciformi, alcuni flagellati.

(3,30 pom.). — *Brivido*, leggera cefalea. *Sangue*, come sopra: i corpuscoli falciformi sono anche più scarsi di stamane. Chinina gr. 2.

**Caso N. 2.**

Barrucci Achille, d'anni 15, cavatore di pozzolana alle Tre Fontane, ha febbri da luglio a tipo quotidiano ad onta di 8 dosi di chinino prese nel frattempo, tinta gialloterrea, mucose pallide, tumore splenico di poco debordante dall'arco costale.

*19 settembre* (11,30 ant.). — T. 38°. *Sangue.* Plasmodi senza pigmento in discreto numero, parecchie forme a falce, ovoidali e rotonde.

La febbre nella notte sale a 40°,5.

*20 settembre.* — T. 37°3. *Sangue.* Plasmodi senza pigmento mobilissimi: forme a falce, ovoidi e rotonde, come ieri. Chinino gr. 2.
(3 pom.). — Febbre dal mezzogiorno con *brivido che dura ancora.* T. 39°,9. *Sangue* come stamane. Chinino gr. 2.
*21* » Senza febbre.

Piuttosto raro è qui da noi trovare insieme colle forme dello stadio falciforme, oltre le ameboidi senza pigmento, anche le ameboidi pigmentate endoglobulari in via di sviluppo. Un'esempio tipico in cui v'eran nel sangue tutte le fasi, dall'ameboide senza pigmento alla flagellata, e perciò tutte le forme finora descritte nel sangue malarico, è il seguente:

**Caso N. 8.**

Salvatori Francesco, d'anni 28, vaccaro ai bagni di Tivoli, ha febbri dal 1° agosto, troncata più volte col chinino. Ora ha di nuovo febbre da 2 giorni a tipo quotidiano.

*22 settembre* (10 ant.). — T. 36°,9. *Sangue.* Molti plasmodi senza pigmento, alcuni con granuli del colore dell'emoglobina e con granulini di pigmento nero. Parecchi plasmodi pigmentati, ameboidi, endoglobulari per lo più in via di sviluppo e mobilissimi. Qualche corpuscolo falciforme o rotondeggiante jalino, col pigmento immobile e accumulato, nel centro e col doppio contorno. Qualche corpicciuolo pigmentato, rotondo, libero.
(3 pom.). — T. 40°2. *Brivido. Sangue* come stamane; più qualche forma flagellata e qualche forma in sporulazione.
*23* » (8 ant.). — L'infermo nella notte ha sfebbrato con profuso sudore. Ora T. 36°,5. *Sangue.* Moltissimi plasmodi senza pigmento mobilissimi; moltissimi plasmodi endoglobulari pigmentati in vario grado di sviluppo, anche maturi. Qualche corpuscolo falciforme ed ovoidale. Antipirina gr. 2,50.
(3 pom.). — *Brivido* violento da mezz'ora. *Sangue* come stamane; più qualche forma in scissione, e alcuni corpicciuoli pigmentati, rotondi, liberi. Con la colorazione si vedono splendide forme nucleate.

*24 settembre.* (11 ant.). — Senza febbre. Nella notte ha sfebbrato con profuso sudore. Si accentua una tinta gialloterrea della pelle dell'infermo. Chinino gr. 1,50.
*Sangue.* Parecchi plasmodi ameboidi senza pigmento, parecchi endoglobulari pigmentati, anche maturi. Scarsi corpuscoli falciformi.

*25* » (11 ant.). — Apirettico da ieri. Chinino gr. 1,50.
*Sangue.* Scarsissimi corpuscoli falciformi.

*26* » (11 ant.). — Sempre apirettico. Chinino gr. 1,50.
*Sangue.* Ancora come ieri.

*27* » (11 ant.). — Sempre apirettico. Le forze ritornano lentamente. Chinino gr. 1,50.
*Sangue.* Ancora scarsissimi corpuscoli falciformi.

*28* » Sempre senza febbre. Chinino gr. 1,50.
*Sangue.* Corpuscoli falciformi meno scarsi di ieri.

*29* » Sempre senza febbre. Chinino gr. 2.
*Sangue.* Ancora scarsi corpuscoli ovoidali e rotondi col pigmento nel centro; alcuni anche flagellati.

*30* » Sempre apirettico. Chinino gr. 2.
*Sangue.* Parecchi corpuscoli falciformi ed ovoidi, scarsi, rotondi, flagellati.

*1° ottobre.* — Sempre apirettico. Chinino centig. 60.
*Sangue.* Alquanto diminuite le forme precedenti.

*2* » Dura l'apiressia. Chinino gr. 2,10.
*Sangue* come ieri. Si assiste alla trasformazione d'una forma rotonda in flagellata.

*3* » Dura l'apiressia. Chinino centig. 30.
*Sangue.* Ancora scarsissimi corposcoli ovoidi, rotondi, ecc.

*4* » L'infermo sentendosi alquanto migliorato ha voluto uscire dall'ospedale.

*19* » L'infermo è tornato all'ospedale con febbre recidiva quotidiana da due giorni. Dopo rientrato all'ospedale ha preso ogni giorno chinino, e non ha più riavuto febbre.

*25* » *Sangue.* Ancora parecchi corpuscoli semilunari.
È uscito dall'ospedale per ritornare al suo paese.

Il Councilman dall'esame comparativo del sangue preso dal dito e dalla milza dello stesso malato è indotto a credere come specialmente quest'ultimo organo sia il luogo di fermata delle forme flagellifere. Noi non abbiamo avuto occasione di

fare in molti casi punture di milza, ma in alcuni il sangue di questa per riguardo alle forme del 2° stadio non era dissimile da quello cavato dal dito.

Come hanno dimostrato per primo il Marchiafava ed uno di noi, e come ha poi confermato l'Osler, anche le forme di questo 2° stadio, particolarmente le prime fasi, compiono i primi tempi del loro sviluppo dentro globuli rossi, come si può seguire anche direttamente sotto il microscopio. Di fatto dapprima verso l'orlo d'un globulo rosso si può vedere un piccolo corpo fusato, con al centro una massa pigmentaria, il qual corpo, mentre il globulo rosso si scolora, gradatamente ingrandisce e si curva, fino a divenire più o meno semilunare, e avere dalla parte della convessità una linea arcuata, che disegna il contorno sottile del globulo rosso scolorato e poi scompare, restando libero nel plasma il corpo semilunare o fusato. Il significato di quella linea rimase oscuro al Laveran e poi anche al Golgi (1) ed al Councilman.

Per riguardo alla fina anatomia delle forme nelle varie fasi di questo secondo stadio, è a dirsi che *a fresco* esse presentano per lo più, un doppio contorno, cioè una membrana piuttosto spessa: il loro contenuto è perfettamente jalino, tranne in alcune falciformi, nelle quali spiccano talora più brillanti i poli, che vedremo colorarsi più intensamente, e tranne in parecchie forme rotonde nelle quali, come disegnarono già Marchiafava ed uno di noi nella seconda memoria, risalta nel centro un nocciolo di protoplasma che ha inclusi i granuli di pigmento nero, e che pur vedremo colorarsi più intensamente.

In tutte le fasi di questo secondo stadio non si ha mai movimento ameboide, ma tutt'al più una lenta deformazione del contorno, che, a torto, il Laveran vorrebbe far passare per movimento ameboide: e il pigmento è per lo più al centro e accumulato a corona, come avea notato anche il Laveran, e, in tutte le fasi, eccetto l'ultima, perfettamente immobile,

(1) *Arch. per le Scienze Mediche,* vol. X, N. 4. Nota a pag. 133.

dovechè nelle forme dello stadio ameboide, che non hanno mai doppio contorno, è disseminato irregolarmente e spesso in preda a vivacissimo movimento browniano (1).

Col solito metodo di colorazione nelle forme semilunari e fusate spesso colorasi da principio un corpicciuolo rotondo verso il mezzo e vicino alla massa di pigmento (un simil corpicciuolo nei coccidii è considerato come nucleo); poi, mentre la membrana rimane scolorata, e tutto il corpo prende una pallida colorazione, i due poli si vanno più intensamente colorando, talora in forma di corpicciuoli distinti: poi, rimanendo sempre i poli più colorati, appaiono nella parte meno colorata delle fine granulazioni, oppure la parte centrale, verso dove è il pigmento rimane scolorata. Una cosiffatta struttura avvicina intimamente queste forme ai corpuscoli falciformi degli sporozoari, p. es. a quelli degli otricoli di Miescher o sarcosporidi. Analogamente anche nelle forme ovoidi e di rado in quelle rotonde si può notare la più intensa colorazione dei poli. Nelle forme rotonde spesso si colora intensamente quel nocciolo di protoplasma pigmentato, che può vedersi anche a fresco e che vedremo rimanere anche dopo la formazione dei flagelli: anzi per un certo tempo anche dopo colorato si può continuare a vederne dei movimenti di contrazione. La parte periferica delle forme rotonde rimane spesso quasi

---

(1) Da ciò che precede e dalla lettura anche del *Traité des Fièvres palustres*, posteriore alla prima memoria di Marchiafava e uno di noi, risulta evidente che il Laveran non avea descritto che le forme di questo 2° stadio, e quelle *pigmentate immobili, rotonde* dell'altro stadio, che avea confuso colle prime e che avea pur credute o libere nel plasma, o accollate alle emazie, e mai dentro di queste. Anzi avea indotto il Richard a cambiare la giusta idea che fossero a dirittura dentro le emazie. La precisa osservazione dei fatti avea poi compromesso con una interpretazione così strana, che anche in Francia tolse fede ai fatti stessi. Del resto *scripta manent* e gl'imparziali han già ben riconosciuto ciò che a lui e a noi spetta. Non torneremo quindi sulla storia già fatta (v. memoria 4ª, parte 2ª) alla quale dal Laveran e dai suoi seguaci (Straus, Jaccoud, ecc.), aspettiamo ancora una risposta precisa, lieti che anche recenti autori francesi (Dieulafoy, Kelsch) non abbiano fatto della *Chauvinisme* fuori posto.

del tutto scolorata, come non si colorano i flagelli che pare derivino da quella.

Talora però tanto le forme a falce quanto le altre non si colorano che debolmente ed uniformemente.

Per riguardo ai rapporti fra le singoli fasi di questo stadio, oltre la precedente struttura che le avvicina l'una l'altra, abbiamo che spesso, quando sono in un sangue le forme della prima fase, si ritrovano eziandio (oltre le ameboidi senza pigmento) quelle delle altre fasi, caratterizzate dalla membrana e dal pigmento per lo più al centro, a corona ed immobile. Inoltre, come avea notato anche il Councilman, guardando appena estratto dal dito un sangue che contenga molte forme di questo stadio, si vedono ordinariamente prevalere le falciformi propriamente dette, mentre continuando a osservare si fanno più numerose le forme delle altre fasi.

Ciò che viene confermato dall'osservazione continuata a singole forme. In estate alla temperatura ordinaria, e coll'aiuto del tavolino riscaldante del Reichert, quando le forme son giovani, si può, come ha osservato in parte anche il Laveran, assistere allo sviluppo dalle forme fusate alle ovoidi, da queste alle rotonde col pigmento nero accumulato per lo più immobilmente a corona e al centro, da queste rotonde alle flagellate.

Quest'ultimo passaggio alle forme flagellate più volte sotto il microscopio e anche alla temperatura ordinaria è avvenuto così: il protoplasma centrale e il pigmento accumulatovi dallo stadio di riposo entrano in vivi movimenti come di contrazione e oscillazione; qualche granulino nero si distacca dalla corona di granuli e corre vivacemente per tutto l'interno del corpo; il contorno di questo corpo si fa sempre più pallido, fino al punto che dopo un energico movimento il corpo si rimpiccolisce e si riduce al nocciolo pigmentato centrale, da cui partono i flagelli che oscillano energicamente, per poi, dopo non molto tempo, fermarsi o distaccarsene.

Le forme di questo secondo stadio presentano un singolare processo che potrebbe forse essere considerato come una specie di *gemmazione*.

Già fin dalla seconda memoria il Marchiafava ed uno di noi vicino alle forme flagellifere aveano designato fino a 5 corpicciuoli rotondi e con il contorno netto e distinto come un piccolo anello. In quest'anno abbiamo di nuovo e più largamente osservato questo fatto e veduto di più che col descritto metodo di colorazione in quei corpicciuoli si colora intensamente la parte periferica pure a guisa di anelli e come nelle spore dello stadio ameboide. Oltre a ciò v'è l'osservazione diretta, fatta anche dal Marchiafava, di vedere cioè dall'orlo delle varie forme di questo secondo stadio sporgere e quindi strozzarsi e staccarsi quei corpicciuoli che poi rimangono vicini e infine si allontanano dal corpo-madre. Con questi corpicciuoli gemmanti non debbono essere confusi dei piccoli blocchi residuali e più o meno scolorati del globulo rosso, che si posson vedere vicino alle stesse forme, dopo che queste si sono sviluppate entro il globulo rosso medesimo.

E neppure il sopradetto processo di gemmazione è somigliante a quello che il Laveran descrisse pei corpi N. III e inclinò a interpretare come fasi cadaveriche. È cioè piuttosto frequente di veder delle forme ridotte al contorno semplice e molto pallido, esser divise in tanti piccoli blocchi più o meno sbiaditi, jalini, rotondeggianti, di grandezza uniforme o un po' diversa. Ulteriormente si può assistere eziandio alla disgregazione o alla necrosi definitiva di questi corpi (1).

È ben nota l'azione specifica della chinina sulle forme ameboidi in generale (Binz) ed in ispecie sui nostri plasmodi. Questo rimedio però, come ha osservato per primo il Laveran, e come hanno confermato il Chenzinsky e il Councilman, non mostra sovente alcuna azione sui corpuscoli

(1) Non è improbabile sia questo processo di disgregazione quello a cui accenna il Golgi: quando dice (*Arch. per le Scienze Mediche*, vol. X, n. 4): è ancora in linea di grande probabilità che ritengo le forme semilunari alla lor volta vadano incontro ad un processo di segmentazione, analogo a quello descritto pei corpi pigmentati nei globuli rossi, e sarebbe pure in qualche corrispondenza cogli accessi febbrili che tal processo si verificherebbe.

falciformi. Un tal fatto, che potrebbe essere in rapporto colla loro struttura, viene dimostrato con evidenza dai casi che sieguono (oltrechè da quello già riportato al N. 3), nei quali fu largamente tentata anche la via ipodermica di somministrazione del chinino.

**Caso N. 4.**

Capitanelli Giuseppe, d'anni 29, materassaio fuori Porta S. Paolo, ha febbre da 15 giorni, a tipo irregolare, tinta gialloterrea, tumore splenico dolente alla pressione.

*10 settembre* (4 pom.). — *Brivido. Sangue.* Numerosi plasmodi senza pigmento mobili o con uno o pochi granulini di pigmento. Parecchie forme a falce e rotonde; globuli bianchi pigmentati.

*11* » (10 ant.). — 37°,7. Stupore, prostrazione di forze.
*Sangue.* Le stesse forme di ieri, ma alquanto diminuite. Iniezione sottocutanea di bicloridrato di chinina gr. 1. Per bocca gr. 2 di bisolfato.
(4,30 pom.). — T. 38°,5, sopore, quasi coma. Iniezione come sopra; id. per bocca.
*Sangue.* Plasmodi senza pigmento o con pochi granulini di pigmento più numerosi di stamane. Le altre forme idem.
(5,30 pom.). — Coma, vomito biliare e successivo rantolo tracheale. Iniezione di bicloridrato come sopra: di etere solforico gr. 2.

*12* » Nella mezzanotte un violento *brivido*. Nuove iniezioni di gr. 2 $^1/_2$ di bicloroidrato. Senapizzazioni al torace e all'addome. Iniezione d'olio canforato. Marsala.
(8 ant.). — L'infermo si è molto riavuto, risponde alle domande; continua ancora ogni tanto il vomito biliare.
*Sangue.* Plasmodi senza pigmento molto meno numerosi di ieri; scarse forme a falce, alcune ovali e rotonde.
(10 ant.). — Attacco convulsivo generale.
(11 ant.). — Iniezione sottocutanea di gr. 1,45 di bicloroidrato di chinina.
(5 pom.). — Senza febbre. Enteroclisma con acqua e olio, in seguito a un vomito fecaloide.
*Sangue.* Scarsissimi corpuscoli falciformi.

*13 settembre.* (10 ant.). — Senza febbre: il vomito è cessato, l'infermo si è molto riavuto. Bisolfato gr. 2 per bocca.
*Sangue.* Scarsissimi corpuscoli falciformi.

*14* » . (10 ant.). — Sempre apirettico; il miglioramento continua.
*Sangue.* Ancora qualche forma a falce rotonda.

**Caso N. 5.**

Sguirzi Giuseppe, d'anni 21, vignarolo a Ponte Molle, venne all'ospedale la sera del 2 ottobre con febbre, sopore e grave prostrazione di forze, tinta giallo-terrea, tumore splenico indolente.

*3 ottobre.* (8 ant.). — Chinino gr. 2 per bocca. Continua la febbre, risponde lentamente alle domande e dice che ha febbri da circa un mese con intervalli d'apiressia. Ier l'altro ebbe di nuovo febbre che terminò col sudore. Ieri venne all'ospedale sotto un nuovo accesso febbrile.
(3 pom.). — Sopore da cui si risveglia colla puntura del dito, per estrarne il sangue. Iniezione sottocutanea di bicloroidrato gr. 2.
*Sangue.* Scarsi plasmodi senza pigmento, molte forme falcate, fusate, ovoidi e rotonde.
(4 pom.). — Sudore, nuova iniezione di gr. 2 di bicloroidrato.

*4* » (11 ant.). — L'infermo si è riavuto dal sopore ed è senza febbre. Nella notte ha vomitato, ha lingua impaniata, anoressia, tumore splenico dolente.
*Sangue.* Scarsissimi plasmodi senza pigmento: ancora molte forme delle varie fasi del secondo stadio. Iniezione di gr. 2 di bicloroidrato: per bocca gr. 1,50 di bisolfato.

*5* » (11 ant.). — L'infermo è nelle condizioni di ieri.
*Sangue.* Scomparsi i plasmodi senza pigmento; ancora numerose forme prevalentemente falcate, alcune anche flagellate.
(3 pom.). — Continuano le condizioni di stamane: nuova somministrazione per bocca di chinino gr. 1,50.

*6* » (11 ant.). — Notevole miglioramento: incomincia a tornar l'appetito, la lingua è meno impaniata. Continua l'apiressia. Chinino gr. 3 nelle 24 ore.
*Sangue.* Come ieri.

*7-9 ottobre.* — Continua il miglioramento. Chinino gr. 2 al giorno.

*10* » (11 ant.). — Appetito vorace: le forze sono sufficientemente ritornate. Tinta giallo-terrea quasi scomparsa.
*Sangue.* Ancora parecchie forme falcate, fusate, rotonde.

*11* » L'infermo ha voluto uscire dall'ospedale.

### Caso N. 6.

Arcettini Emidio, d'anni 44, bracciante, da un mese dimorante ai Sette Camini, sotto Tivoli, ha febbri da 7-8 giorni, tumore splenico dolente alla pressione, tinta giallo-terrea. Il 30 settembre venne all'ospedale sotto un attacco di perniciosa comatosa. Iniezione sottocutanea di bicloroidrato gr. 3. Nel giorno successivo, cessata la febbre e il coma, restava uno stato soporoso. Nuova iniezione gr. 1. Per bocca gr. 1 di bisolfato.

*2 ottobre.* — L'infermo è molto migliorato. Al sopore è succeduta una sonnolenza, dalla quale si risveglia chiamato, e interrogato risponde alle domande. Chinino gr. 1,50.
(11 ant.). — *Sangue.* Scarsi plasmodi ameboidi anulari. Numerosi corpuscoli falciformi, ed ovoidi anche endoglobulari; alcuni rotondi, liberi. Chinino gr. 2.
(3 pom.). — *Sangue* come stamane.
(9 pom.). — T. 37,6.

*3* » (7 ant.). — T. 37,4. L'infermo continua a migliorare lentamente. Anoressia. Dura ancora la sonnolenza. Chinino gr. 1.
*Sangue.* Scarsi plasmodi ameboidi, senza pigmento, anulari; moltissimi corpuscoli falciformi, rari gli ovoidi e rotondi.
(3 pom.). — T. 37. *Sangue* idem. Iniezioni sottocutanee di bicloroidrato di chinino gr. 1,50.

*4* » (11 ant.). — L'infermo è molto migliorato. La sonnolenza è finita, l'appetito incomincia a tornare.
*Sangue.* Ancora numerosi cospuscoli quasi tutti rotondi, pochi anche flagellati o colla corona di granuli in movimento. In uno di questi si assiste alla gemmazione un dopo l'altro 3 corpicciuoli rotondi dal suo orlo. Vicino o sull'orlo di alcuni corpi rotondi si vedono aggruppati fin 4-5 di questi corpicciuoli.
Iniezione sottocutanea gr. 1. Per bocca cent. 50.

*5 ottobre.* — Il miglioramento continua, l'appetito è cresciuto.
(11 ant.). — *Sangue* più colorito e meno fluido. Ancora parecchi corpuscoli falciformi, fusati e anche flagellati. Chinino gr. 1 per bocca.

*6* » — Continua il miglioramento, le forze però ancora non ritornano. Chinino centig. 50.
*Sangue.* Ancora parecchi corpuscoli falciformi, ovoidi, rotondi.
(3 pom.). — Come stamane. Chinino centig. 60.

*7-10* » — Chinino centig. 50 al giorno.

*10* » — Miglioramento progredito, forze sufficientemente ritornate, tinta giallo-terrea molto diminuita. Chinino centig. 50.
*Sangue.* Ancora parecchi corpuscoli falciformi, ovoidi, rotondi.

*11* » — Come ieri: corpuscoli un po' più scarsi.
L'infermo ha voluto uscire dall'ospedale.

È noto come alla teoria fagocitica sia venuto appoggio da osservazioni fatte anche da noi nel sangue e negli organi di malarici. Senza riandare la storia della questione, già tracciata dal Golgi (1) esattamente (2), dobbiamo ora aggiungere d'aver in quest'anno riveduto più volte alcuni globuli bianchi ingoiare le forme della fase rotonda, non ancora flagellate, e ciò anche quando il movimento del protoplasma centrale pigmentato era attivissimo, e quindi non facilmente sarebbesi potuto ritenere che quei corpi fossero morti. In uno di questi casi abbiam veduto un leucocito grosso, e con grosse e splendide granulazioni (3), avvicinarsi in forma di nastro a un corpuscolo rotondo, in pieno movimento del protoplasma centrale e dei

---

(1) *Riforma Medica,* loc. cit.

(2) ... tranne nella interlinea troppo incondizionata sfuggitagli pel Laveran....

(3) Simili cellule bianche ricordano quelle pur grosse e con grossi granuli che L. Pfeiffer ha descritto nel sangue e negli essudati di malattie infettive, specialmente degli esantemi, e ha dapprima interpretato come Sporozoi. Confr. le « Weitere Untersuchungen über Parasiten im Blut und in der Limphe bei den Pockenprocessus » (*Corrispondenz-Blätter des Allgemeinen ärzt. Vereins von Thüringen XVII Jahr.* 1888) dove l'autore esclude, e con ragione, si tratti di parassiti.

granuli neri raccoltivi a corona, circondarlo e addensarglisi addosso; in seguito il corpuscolo rotondo così aggredito scemare il movimento del nocciolo di protoplasma centrale, pigmentato, e sotto le contrazioni del globulo bianco diventare triangolare, poi come trilobato, poi tornare ovoidale; perdere quindi il suo contorno, e le granulazioni del globulo bianco arrivare fino al nocciolo pigmentato; finalmente del corpuscolo non rimanere che il pigmento disposto a corona ed immobile. Dei fatti analoghi sono stati veduti altre volte: in un caso fu osservato ripetersi quello spezzettamento di un plasmodio per opera di un globulo bianco, come fu descritto nella memoria 4ª di Marchiafava ed uno di noi.

Intanto le forme di questo secondo stadio, che si trovano nel sangue malarico e che anche per ragioni della più stretta analogia non possono venir ritenute che come parassitarie, sono fasi ulteriori di vita del plasmodio della malaria, o invece d'un altro essere, ad es., d'uno sporozoario, che senz'aver rapporti coll'infezione malarica viva nel sangue dell'uomo, come altri esseri analoghi vivon nel sangue, ad es., di alcuni uccelli e rettili (Danilewski), oppure vi penetri da altra parte del corpo ove sia annidato.

Ai naturalisti che sanno di esseri, i quali in una fase della loro vita sono ameboidi, in altre fasi arrestando per condizioni dell'ambiente il loro sviluppo, o entrando in un'altra fase si rivestono d'una membrana più o meno spessa, come è, ad es., dei Coccidii, del *Protochytrium Spirogyrae* (Borzi), e in genere dei microcisti dei micetozoi (Zopf), e com'è di alcuni flagellati che posson passare allo stadio ameboide e cistico (L. Pfeiffer, ecc.), questo paragrafo parrà ozioso. Non è però inutile enumerare le ragioni, al di fuori delle leggi d'analogia, per ritenere essere anche le forme di questo secondo stadio intimamente congiunte con quelle del primo, e in genere colla etiologia dell'infezione malarica. E in verità come le altre possono fare il loro sviluppo endoglobulare e così distruggere il globulo rosso e convertirne la emoglobina

in pigmento nero, fatti anatomici questi due ultimi esclusivamente connessi con l'infezione malarica. Abbiamo di più la produzione di corpicciuoli che per la loro struttura si rassomigliano alle spore dello stadio ameboide, l'essere pur costituite di due sostanze, una più, l'altra meno colorabile, l'essere state anch'esse trovate soltanto nel sangue di malarici e insieme colle forme del primo stadio, e finalmente il non essere state rinvenute mai in anemici non da malaria, nè in altre malattie.

Però, come abbiamo veduto, contro le forme di questo secondo stadio, nelle loro varie fasi, il chinino è innocuo, mentre dalle altre forme sbarazza il sangue con tanta prontezza. Ma la terapia clinica da un pezzo conosce delle febbri malariche ribelli al chinino, e le osservazioni di quest'anno, senz'essere esclusiviste, ci porterebbero a credere che fra di esse vi possano essere quelle nelle quali l'esame del sangue rivela i corpuscoli falciformi.

Da tutto ciò che precede evidente risulta il *gran torto che ha avuto il Laveran di asserire e il Councilman di ripetere come di tutte le fasi del parassita della malaria la più importante sia quella delle forme flagellate.* La ragione dell'errore è stata che il Laveran dei nostri plasmodi ameboidi endoglobulari non conosceva quelli senza pigmento, e confuse quelli pigmentati *immobili* con le forme del secondo stadio; l'altro autore poi non ebbe opportunità che di osservare casi, nei quali i globuli rossi attaccati da plasmodi ameboidi (pigmentati o no) erano tanto pochi da non essere neppure in proporzione di 1 : 1300 globuli sani! I casi da noi riportati in questa e nelle precedenti memorie provano come le cose vadano qui ben diversamente! E perchè altri non incorra nello stesso errore, come a chi bramasse conoscere tutte le varietà cliniche d'infezioni malariche, così a chi volesse osservare tutte le forme del parassita che n'è la causa, consiglieremmo di stare da una estate all'altra in uno ospedale che tutto l'anno raccolga febbricitanti. Se non si fa così, della proteiforme vita

di un microrganismo tanto singolare non se ne conosceranno che degli episodi.

Ma intanto a quale classe di esseri conosciuti appartiene questo tipico parassita endocellulare? Di tali microrganismi, che sono parassiti nel senso più strettamente anatomico, ne conosciamo nelle due grandi classi vicine fra loro dei Micetozoi (Zopf) e degli Sporozoi (Gregarine, Coccidii, Sarcosporidi, ecc.). Tenendo conto dello stadio ameboide, della struttura, del modo di nutrizione e di sporulazione. Marchiafava ed uno di noi, per primi, fin dal 1885, avvicinarono questo della malaria alla prima delle due classi; mentre poi considerando forse a preferenza lo stadio dei corpuscoli falciformi il Metschnikoff ritenne appartenesse ai Coccidii. Esso però, lasciando anche altri caratteri, prima della sporulazione non s'incista (ciò che avviene dei Coccidii conosciuti e in genere delle Gregarinide), e in una fase è provvisto di flagelli.

Nell'attuale stato delle nostre cognizioni non si saprebbe quindi come classificare questo *Haematozoon Malariae*, un microrganismo così polimorfo, che per le sue principali proprietà morfologiche si presenta come un micetozoo, e per alcune altre talora ricorda i vicinissimi sporozoi e flagellati inferiori. Ma non insistiamo più oltre su ciò perchè siamo in un regno non bene confinato d'esseri poco perfettamente conosciuti in tutte le fasi loro, e quindi una classificazione precisa sarebbe pel nostro scopo non necessaria, e certamente prematura, anche perchè non sappiamo se tutte le fasi morfologiche è dato conoscerne dal solo esame del sangue.

Occorrerebbero a ciò le colture. A proposito delle quali non sarà fuori luogo accennare come di questi parassiti endocellulari sui comuni e morti terreni per uso batteriologico non si riesce a coltivare nulla, come appunto è successo a noi in tutti gl'innumerevoli tentativi fatti con tante varietà dei soliti mezzi nutritivi solidi e liquidi.

Naturalmente, dopo i fatti che precedono, l'ipotesi della de-

generazione dei globuli rossi come identica o simile alle varie fasi suaccennate può esser lasciata in disparte anche com'è rivenuta d'oltr'Alpe (1).

A chi avesse ancora qualche dubbio, prima di esternarlo, consigliamo dapprima studiare per del tempo non soltanto il sangue di cane introdotto nel cavo peritonale o sotto la pelle dei polli, ma eziandio sangue malarico, in confronto con quello normale e d'altre malattie, e poi leggere le memorie citate sui Micetozoi e Sporozoi finora conosciuti.

Senonchè l'Eziologia fa opera nè certa, nè utile, quando i suoi trovati non concordino colla Patologia, colla Clinica, coll'Epidemiologia del morbo di cui crede aver trovata la causa.

Or bene, la Patologia sa che il fatto culminante della infezione malarica è la necrosi dei globuli rossi con produzione di pigmento nero (melanina); e il microrganismo della malaria nelle sue fasi principali vive appunto dentro il globulo rosso, distruggendolo poco a poco, e, come prodotto della sua digestione, convertendo l'emoglobina in melanina.

La Clinica conosce molte modalità dell'infezione malarica acuta; e l'Etiologia sa come sia polimorfo il microrganismo della malaria, e come, secondo le varie sue fasi, per numero di prodotti e per tempo impiegato, la sua moltiplicazione sia molto diversa. La Clinica pur conosce (perniciose a parte) febbri intermittenti da malaria che guariscono spontaneamente, che guariscono col chinino, che sono ribelli al chinino; e l'Etiologia nelle prime trova alcuni globuli bianchi agenti da fagociti, nelle seconde l'azione specifica della chinina contro tutte le forme ameboidi, nelle terze qualche volta le forme del secondo stadio, che abbiamo vedute resistere al chinino.

Quanto a rapporti coll'Endemiologia, i micetozoi, nella stessa guisa che ha dimostrato il nostro maestro Prof. Tommasi-Crudeli pel fermento della malaria, hanno per vivere bi-

(1) Gallemaerts, « Le Microbe de la Malaria » (*Bull. de la Soc. Belge de Microsc.*, 14e année, n. II, 1888).

sogno *assoluto* di ossigeno, d'un grado moderato d'umidità e di temperatura.

Per riguardo al bisogno assoluto d'ossigeno (che non si possono provvedere direttamente perchè incapaci di determinare scomposizioni organiche) è noto come « le colmate di terre salubri o d'acqua, e lo stesso feltro che formano colla terra le radici delle erbe d'un prato molto fitto, sospendono la produzione della malaria ». Quanto al bisogno d'umidità è pur conosciuto come « il disseccamento durante un'estate calda ed asciutta produca una naturale bonifica di terreni malarici ». Finalmente per riguardo alla temperatura sappiamo che « durante le limitate variazioni naturali, ad esempio, nell'inverno e nella grande estate si ottenga una bonifica puramente termica della malaria » (1); e appunto analogamente i micetozoi sono molto sensibili alle variazioni di calore; già a $+45°$ il protoplasma loro si coagula, a 10° essi già vivono male, e alla temperatura di congelazione dell'acqua non resistono molto tempo.

È certo altresì come per la mancanza d'una delle sopradette condizioni non si distrugga, ma si sospenda la vita del germe della malaria nelle terre, continuandovi in uno stato d'inerzia sino a che la condizione sfavorevole non cessi. E appunto in qualunque loro fase i micetozoi possono arrestarsi nel loro sviluppo, trasformandosi in forme resistenti, o ibernanti, e ciò sia per mancanza di nutrizione, sia pel lento disseccarsi del loro sustrato, sia per un graduale abbassarsi e per un moderato elevarsi della temperatura, sia infine per una sottrazione graduale d'ossigeno: per farli ritornare allo stadio di vita attiva basta rimetterli nelle loro opportune condizioni; per esempio, dopo un lungo o breve disseccamento alla temperatura ordinaria bagnarli con acqua, come avviene negli acquazzoni di estate per la produzione della malaria.

Si può altresì ritenere come la malaria non si beva, ma si

(1) Tutti i periodi intervirgolati sono presi dalla classica opera del Tommasi-Crudeli, « Sul clima di Roma », E. Loescher, 1886.

inspiri (1); e perchè ciò avvenga il germe che n'è la causa deve resistere al disseccamento, ciò che fanno benissimo i micetozoi.

Or bene, con le proprietà biologiche di quali bacteri conosciuti armonizzano così bene le nostre conoscenze endemiologiche sulla malaria, come con la biologia che c'è nota dei micetozoi, e specialmente colla loro sensibilità per l'ossigeno e per le variazioni termiche, col loro facile passaggio allo stadio ibernante, e col pur facile ritorno alla vita cessando le condizioni sfavorevoli?

Ma noi non ci fermeremo per ora di più su quest'argomento, aspettando a ritornarci quando avremo fatti e non supposizioni comunque ben fondate. Non possiamo però dimenticare come il *Protochytrium Spirogyrae*, un parassita endocellulare così vicino a quello della infezione malarica, fu trovato dal Borzi (2) compiere il suo periodo di vita in una regione molto malarica dei dintorni di Messina in determinati mesi dell'anno, rimanendovi negli altri in istato d'inerzia o ibernante.

---

(1) V. « Acqua potabile e Malaria », nota di uno di noi (Celli). (*Giorn. della Società ital. d'igiene*, 1886).

(2) *Nuovo Giornale Botanico ital.*, XVI, N. 1, 1884. Questo medesimo essere è stato poi studiato dal Fisch, « Untersuchungen über einige Flagellaten un verwandte Organismen » (*Zeitsch. f. Wissensch Zoologie*, Bd. XLII, 1885).

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XIII. N. 15.

Laboratorio di Patologia gen. della R. Università di Bologna
diretto dal Prof. G. Tizzoni.

RICERCHE SPERIMENTALI

SULLE

# MODIFICAZIONI CHE SUBISCONO LE SUPERFICI ARTICOLARI

## E LE LORO CARTILAGINI

NELLE DISARTICOLAZIONI

TESI DI LAUREA

DI

Giuseppe BARGELLESI

(Tav. VII)

La raccolta di pubblicazioni risguardanti il tessuto cartilagineo, non conta alcuna memoria che si occupi delle ricerche accennate nel titolo di questo lavoro, nè gli anatomo-patologi mi soccorrono in questo studio, non potendo essi possedere una serie di osservazioni le quali permettano di riconoscere le modificazioni presentate e dal moncone e dalle cartilagini articolari a progressiva distanza di tempo dall'atto operativo.

Se per la mancanza di lavori intorno all'argomento indicato, nessuna nozione possiedo riguardo ai cambiamenti che subiranno le cartilagini articolari, per la conoscenza della struttura e delle proprietà biologiche del tessuto cartilagineo m'è lato fin d'ora prevedere che nelle cartilagini articolari soggette all'esperimento, si osserveranno fenomeni regressivi; e infatti la nutrizione e la funzione del tessuto cartilagineo rimarranno profondamente alterate per l'atto operativo; quella

per l'inevitabile lesione della membrana sinoviale, fattore importantissimo per la nutrizione della cartilagine, questa per il mutamento di pressione che subiscono le parti disarticolate.

Ciò premesso, esporrò le ricerche eseguite:

---

Praticai la disarticolazione radio-carpea in dodici conigli: si eseguì pure una volta sul coniglio la disarticolazione del ginocchio, ma la prova non diede buon risultato perchè l'animale, malgrado i tentativi per limitarne i movimenti, pure colla pressione del corpo sul moncone non permise la riunione di prima intenzione dei lembi: i punti caddero ben presto; sopravvenne la cancrena che, distruggendo le parti molli, mise allo scoperto il moncone e condusse poi a morte l'animale.

Dei dodici conigli operati nell'arto anteriore, ottenni in undici la riunione per prima intenzione dei lembi, in uno (coniglio ucciso 180 giorni dopo l'operazione) caddero i punti di sutura e dalla ferita uscì una piccola quantità di pus; praticate lavande antisettiche, si rinnovò la sutura, e la riunione avvenne allora regolarmente.

Negli animali operati osservai nei primi giorni il tessuto che circonda e ricopre il moncone, alquanto rigonfio, resistente al tatto: gli animali in questo periodo di tempo evitavano di poggiare l'arto sul suolo; in seguito il gonfiore scompariva e man mano che la cicatrice diveniva resistente, la pelle si rendeva mobile sul moncone, tantochè, passati 20 giorni circa, il tessuto scorreva liberamente sulla superficie articolare: gli animali si abituavano, scomparso il gonfiore, a servirsi del moncone nella deambulazione.

E qui debbo notare che un coniglio (tenuto in vita 60 giorni) presentò una differenza rispetto al modo di comportarsi del tessuto che ricopre l'estremo articolare, e cioè le parti molli si conservarono sempre assai aderenti al moncone.

Uccisi gli animali dopo 6-11-18-26-60-85-106-120-150-210-280 giorni.

Nelle disarticolazioni posi ogni studio per portare il solo danno inevitabile alla membrana sinoviale, senza ledere menomamente le cartilagini articolari, facendo in modo che essa venisse a ricoprire immediatamente la superficie articolare.

Uccisi gli animali dopo il periodo di tempo indicato, in nove necroscopie ebbi il seguente reperto: — la pelle aderiva al moncone per un tessuto connettivo, spesso ricco di adipe, molto lasso, tanto da permettere la indicata mobilità: il moncone era direttamente ricoperto da una membrana sottile, mobile essa pure sul capo articolare, resa umida nella sua faccia interna per una leggera quantità di liquido.

In una necroscopia che non diede il risultato ora esposto (e si trattava appunto dell'animale in cui le parti molli eransi conservate sempre aderenti al moncone) osservai che la pelle aderiva ad un tessuto compatto che immediatamente ricopriva il capo articolare e non era mobile sul medesimo: io preferii lasciare in sito tale tessuto per comprenderlo poi nei tagli da eseguirsi per l'esame microscopico.

Finalmente in due necroscopie trovai le parti molli pure aderenti al moncone; ma trattandosi dei due conigli uccisi dopo 6 e 11 giorni dall'atto operativo, il decorso non poteva dirsi diverso da quello più sopra accennato, essendosi conservati in vita gli animali per pochi giorni.

Studiando le modificazioni di forma subite dai varî monconi, notai che queste potevano, rispetto alle modificazioni stesse, dividersi in due gruppi: al 1° gruppo erano da ascrivere i monconi degli animali uccisi dopo 6-11-18-26 giorni; al 2° gruppo i rimanenti.

I monconi del 1° gruppo apparivano poco alterati quanto a forma: il capo articolare del radio, che nel lato sano è sferoidale e molto prominente, appariva schiacciato, mostrava una tendenza della superficie sferica a divenir piana: il capo articolare dell'ulna non presentava alcuna alterazione e solo nell'ultimo moncone (26 giorni) era alquanto schiacciato in corrispondenza del margine interno.

Nel moncone del 2° gruppo rilevai quanto segue: — la su-

perficie articolare ulnare non mostrava più traccia della cavità allungata, divisa in due fossette da una evidente rilevatezza mediana, disposta questa perpendicolarmente all'asse maggiore della cavità stessa, ed invece si presentava alquanto convessa, liscia, ed era divisa per una insenatura appena marcata dall'altra superficie articolare radiale: questa poi, a differenza della prima, mentre nell'arto non operato appariva evidentemente sferoidale, rilevata alquanto in confronto dell'altra, nell'arto operato mostrava una curvatura molto meno accentuata (Fig. 3ª, *b* - Fig. 5ª, *b*).

Il complesso delle differenze descritte parmi indichi una tendenza del capo articolare a modificarsi in modo da presentare meno ineguaglianze, ad assumere cioè una forma che ricordi il segmento di sfera.

Per lo studio microscopico usai come fissatori il liquido di Müller, quello di Flemming; per decalcificare poi le porzioni d'osso unite alla cartilagine articolare, mi valsi del liquido di Marsch, e dell'acido picrico (soluzione acquosa satura) da cui passai i pezzi in alcool a 70°, ordinario, assoluto, indi in celloidina: ottenute le sezioni col microtomo, tentai varie colorazioni ed ebbi buoni risultati dalla vesuvina (soluzione acquosa satura), discreti dal carminio boracico.

Per dare relazione delle osservazioni microscopiche divido in quattro gruppi i monconi presi ad esame:

1° moncone dell'animale ucciso dopo sei giorni;

2° monconi degli animali uccisi dopo 11-18-26-106 giorni;

3° monconi degli animali uccisi dopo 60-85-180 giorni;

4° monconi degli animali uccisi dopo 120-150-210-280 giorni.

---

1° In questo moncone la cartilagine articolare sì radiale che ulnare non mostra alterazione apprezzabile, sia riguardo a grossezza, sia riguardo alle cellule cartilaginee ed alla sostanza fondamentale. — Nè in questa serie, nè in quelle successive osservo cellule cartilaginee in via di scissione (cario-

cinesi) anche se i pezzi da studiare erano stati fissati con liquido di Flemming.

2° Nei quattro monconi compresi in questo gruppo osservo che la cartilagine nella superficie articolare ulnare è conservata, presentasi però alquanto assottigliata: si nota una fibrillazione ben manifesta della sostanza fondamentale (Fig. 2ª *a*): le cellule cartilaginee non sono alterate quanto a forma e solo contengono numerose gocciole di grasso. Quanto alla superficie articolare radiale essa mostra la cartilagine conservata solo in parte e precisamente nei punti meno prominenti dell'estremo radiale (che ha la forma di un segmento di sfera) mentre nella parte più prominente il tessuto osseo è direttamente ricoperto da connettivo senza traccia di tessuto cartilagineo frapposto.

La fibrillazione della sostanza fondamentale nella porzione di cartilagine conservata, è molto meno manifesta che nella cartilagine ulnare: nessuna alterazione negli elementi cartilaginei. Il tessuto cartilagineo rimasto, in ambe le superfici articolari è ricoperto da tessuto connettivo molto fitto, le cui fibre hanno prevalentemente direzione perpendicolare all'asse maggiore dell'osso e si mostrano continue colle altre di cui appare costituita la sostanza fondamentale cartilaginea (Fig. 2ª *b*).

3° Nei capi articolari compresi in questo gruppo non osservo traccia di tessuto cartilagineo, ma la parte ossea del moncone è direttamente ricoperta da tessuto connettivo che si continua con quello dei canali di Havers.

4° La cartilagine articolare nei quattro arti presi ad esame mostra le seguenti modificazioni:

Non è conservata su tutta la superficie articolare dell'ulna, ma solo nel terzo interno.

Il capo articolare del radio (conservato solo in parte) non mostra traccia di tessuto cartilagineo.

Quanto a spessore, la cartilagine articolare ancora esistente è assottigliata assai: questa diminuzione si avverte specie nella parte mediana della sezione ed è meno sensibile man

mano che ci avviciniamo alla periferia, dove il tessuto cartilagineo ha spessore quasi normale.

La sostanza fondamentale non mostra la fibrillazione notata nei monconi del 2° gruppo (Fig. 4ª *b*). Le cellule cartilaginee non si mostrano alterate.

Alla superficie della cartilagine e perfettamente ingranato colla stessa, osservo tessuto osseo completamente sviluppato (Fig. 4ª *a*): questo ricopre la cartilagine specialmente nella porzione che più si avvicina al centro della sezione e va diminuendo di spessore man mano che si avvicina al lato interno dell'arto dove lo strato di cartilagine articolare è più conservato.

Così pure dall'esame delle sezioni ordinate in serie, che si sono ottenute nei singoli monconi, deduco che il tessuto osseo è più abbondante nella parte più centrale del moncone e diminuisce grado grado andando alla periferia del moncone stesso.

---

Le osservazioni ora esposte mi permettono di concludere che:

*a*) Praticata una disarticolazione e lasciato libero l'animale di servirsi del moncone, il capo articolare tende a modificarsi in modo da assumere una forma rotondeggiante.

*b*) Nelle modificazioni subìte dal moncone la cartilagine si comporta passivamente, subisce cioè dapprima la fibrillazione della sostanza fondamentale, quindi la trasformazione in fibro-cartilagine e la distruzione, senza che si osservino mai nelle cellule cartilaginee fatti di proliferazione (cariocinesi).

*c*) Le alterazioni regressive e la distruzione della cartilagine avvengono dapprima nelle parti più sporgenti (sull'estremo del radio ad esempio prima che sulla superficie articolare dell'ulna), dopo nelle altre.

*d*) La distruzione della cartilagine articolare in alcuni casi è completa, in altri invece per molto tempo rimangono nella superficie articolare dei resti di tessuto cartilagineo.

*e*) Le modificazioni di forma del moncone che stabiliscono la sua regolarizzazione, si ottengono per neoformazione di tessuto connettivo e di tessuto osseo, quest'ultimo di genesi parostale.

*f*) Il tessuto connettivo e il tessuto osseo neoformato si mettono direttamente in rapporto con l'osso disarticolato nei punti in cui la distruzione della cartilagine fu completa; invece quando permangono dei resti di cartilagine, questi vengono ad essere inclusi fra il vecchio tessuto osseo e quello neoformato.

*g*) Il fatto che la distruzione della cartilagine è più pronta nei punti più sporgenti della superficie articolare, ci dimostra che esso dipende da fenomeni di alterata nutrizione, non solo, ma che è in rapporto ancora colle modificazioni di pressione che subiscono le parti disarticolate quando l'animale si serve dell'arto operato.

---

## *Spiegazione della Tavola.*

---

Fig. 1. — Arto non operato — estremità articolare ulnare: taglio eseguito secondo l'asse maggiore dell'osso.

Fig. 2. — Arto operato (animale ucciso dopo 18 giorni).

Fig. 3. — Monconi del coniglio ucciso dopo 106 giorni:
*a*) estremità articolare dell'arto non operato;
*b*) estremità articolare dell'arto operato.

Fig. 4. — Arto operato (animale ucciso dopo 280 giorni).

Fig. 5. — Monconi del coniglio ucciso dopo 210 giorni.
*a*) estremità articolare dell'arto non operato.
*b*) estremità articolare dell'arto operato.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XIII. N. 16.

Istituto Anatomo-patologico della R. Università di Padova.
Diretto dal Dott. A. Bonome, Incar. dell'Insegn. dell'Anatomia patologica.

# CONTRIBUZIONE ALLO STUDIO DEGLI ADENOMI DEL FEGATO

OSSERVAZIONI ANATOMICHE

DEL DOTTOR
A. BONOME

(Tav. VIII).

Le osservazioni anatomiche fino ad oggi raccolte nella letteratura sugli adenomi del fegato sono discretamente numerose, ed anzi in alcuni tipici esemplari sarebbe ad evidenza dimostrata la possibilità, che simili neoplasie hanno, di svilupparsi tanto dagli elementi cellulari proprii della ghiandola epatica (iperplasia nodosa), quanto dagli epitelii dei canalicoli biliari, o dalle ghiandole mucipare che si trovano disseminate nella mucosa delle vie biliari maggiori, verso l'ilo dell'organo (Rovighi).

Tuttavia è generalmente riconosciuto, che gli adenomi del fegato sono rari e che non ci è dato sempre di studiarli nel momento più propizio per giudicare con sicurezza dell'origine loro, poichè mentre alcune di queste neoplasie conservano a lungo la loro primitiva disposizione istologica, in guisa da mostrare per un dato tempo una certa somiglianza col tessuto

da cui si sono originate, altre presentano fino dai primi momenti una singolare atipia nella loro costituzione, da non potere altrimenti essere giudicati che come adeno-carcinomi primitivi.

Le nostre attuali conoscenze sullo sviluppo degli adenomi nel fegato non ci permettono ancora di definire in quale rapporto l'atipica proliferazione degli elementi ghiandolari od epiteliali stia colla neoformazione del connettivo interlobulare. La frequenza con cui la formazione dell'adenoma nel fegato si trova associata ad un'intensa e diffusa proliferazione del connettivo interstiziale ha fatto nascere ad alcuno il sospetto che, per avventura, la formazione dell'adenoma rappresenti un'atipica iperplasia del tessuto proprio del fegato in senso vicario, determinata cioè dallo stesso stimolo per cui si svolge la neoformazione connettivale. Ma tale ipotesi sostenuta da Orth e da Birch-Hirschfeld, non si può dire che poggi sopra dei fatti bene accertati.

Rispetto al modo con cui l'atipica proliferazione degli elementi ghiandolari od epiteliali si manifesta, gli autori distinguono tre forme principali di adenoma: l'una così detta lobulare od acinosa, poichè il processo trae origine dagli elementi proprii dell'acino epatico, l'altra tubolare per indicare che la neoformazione comincia dagli epitelii delle vie biliari peri-acinose ed invade successivamente la rete capillare biliare intra-acinosa; la terza racemosa poichè ricorda la disposizione delle ghiandole racemose.

Nella forma acinosa l'iperplasia comincierebbe a manifestarsi in un punto circoscritto del lobulo epatico ed a poco a poco si diffonderebbe a tutto l'acino ed ai lobuli vicini; gli elementi neoformati si disporrebbero, per lo più, senza un ordine bene determinato, dando luogo a degli accumuli di cellule, le quali, per l'aspetto fortemente granuloso del loro protoplasma, per la presenza di uno o di due nuclei bene tingibili, o qualche volta di un nucleo grosso, in stato di gemmazione facilmente si riesce a distinguerle dalle normali cellule epatiche. La rete biliare intra ed extra acinosa si manterrebbe

inalterata. — Altre volte fu constatato che le cellule epatiche atipiche di nuova formazione si dispongono allineate fra loro, in guisa da dar luogo a dei cordoni cellulari solidi od irregolarmente canalizzati, i quali, a partire da un punto circoscritto dell'acino epatico, si estendono a poco a poco a tutto l'acino, anastomizzandosi ripetutamente fra di loro. L'intreccio di questi cordoni cellulari, talora anche canalizzati, ricorderebbe lontanamente la disposizione dei canalicoli contorti che costituiscono il labirinto del rene. Di simili esemplari ne furono descritti da Rindfleisch (1) e da Keiner e Kelsch (2) e da Birch-Hirschfeld (3), per cui risulta, che l'adenoma acinoso del fegato può assumere anche la forma tubolata, la quale non sarebbe, per ciò, propria soltanto dell'adenoma che trae origine dai canalicoli biliari. Si ammetterebbe così una forma di adenoma tubolato epatico ed una forma di adenoma tubolato biliare. Tuttavia quest'ultima sarebbe la forma più comune, come lo attestano le osservazioni di Mazzotti (4), di Brigidi e Banti (5) e di Rovighi (6), e da taluno viene perfino emesso il dubbio che i cosidetti adenomi tubolati sviluppatisi dalle cellule epatiche non siano che dei cancri primitivi del fegato. — L'adenoma tubolato biliare si presenta sotto forma di nodi o noduli circoscritti, di varie grandezze, da un grano di miglio ad un'avellana, di colorito talora grigio giallognolo, o giallo rossigno, o verdognolo, e di consistenza variabile, ma per lo più molle. Istologicamente è stato constatato che questi noduli sono costituiti da cellule epiteliali di forma cubica o cilindrica, munite di un nucleo fortemente

---

(1) Rindfleisch, « Traité d'Histologie pathologique ». Traduit sur la sixième édition allemande par Fr. Gross e I. Schmitt.

(2) Keiner e Kelsch, *Arch. de Physiologie norm. et Patholog.*, 1876.

(3) Birch-Hirschfeld, « Lehrbuch der Path. Anatomie ».

(4) Mazzotti, « Delle nuove formazioni epiteliali dei condotti biliferi » (*Bollett. delle Scienze mediche*, Bologna 1878).

(5) Brigidi e Banti, « Adenoma tubolato del fegato » (*Sperimentale*, aprile 1881).

(6) Rovighi, « Sull'adenoma del fegato » (*Archivio per le Scienze med.*, Vol. VII, N. 8, Torino, 1883).

tingibile, cioè perfettamente identiche alle cellule dell'epitelio di rivestimento delle vie biliari. Questi elementi si dispongono formando dei cordoni o dei cilindri epiteliali, i quali si dirigono in vario senso e si anastomizzano fra loro, costituendo un'elegante rete, le cui robuste trabecole epiteliali sarebbero limitate da un connettivo di sostegno e starebbero in continuazione non interrotta colla rete dei condotti biliari extralobulare. Dal che si può argomentare, che questi nodi adenomatosi rappresentino una vera iniezione della rete biliare intra-acinosa con elementi epiteliali neoformati, provenienti dai canalicoli biliari maggiori che circondano gli acini epatici. Tale neoformazione insinuandosi gradatamente nell' interno dell' acino epatico si sostituerebbe agli elementi proprii dell'acino stesso.

Della forma così detta racemosa dell'adenoma nel fegato non si conosce che l'esemplare descritto dal prof. Rovighi (1) nel 1883. Si trattava di un tumore del volume di una noce, situato all'ilo del fegato e che aveva preso intimi rapporti colla branca destra del condotto epatico, col ramo destro della vena porta e dell'arteria epatica, nonchè con alcuni tronchi nervosi provenienti dal plesso solare. Questo tumore constava di elementi epiteliali cilindrici disposti in forma di tanti acini, otricoli e tubi ramificati, sostenuti da una membrana propria. Fu dall'A. designato col nome di adenoma racemoso, poichè ricordava la struttura di una ghiandola a racemo, ed effettivamente il neoplasma mostrava di essersi originato dalle ghiandole mucipare che stanno normalmente disseminate nella mucosa delle grandi vie biliari, all'ilo del fegato.

Nel corso di quest'anno ho avuto occasione di studiare due casi di neoformazioni epiteliali primitive del fegato, i quali offrono un certo interesse, sia rispetto alla diversa origine loro, sia anche dal lato eziologico, inquantochè si tratta di individui che avevano lungamente sofferto l'infezione malarica, e l'uno di essi anche la sifilide.

---

(1) Rovighi, « Adenoma racemoso del fegato con ittero letale » (*Arch. per le Scienze mediche*, Vol. VII, N. 6. Torino, 1883).

**Osservazione I.**

Si tratta di una donna di 39 anni, nata e residente a Chioggia, ove, qualche tempo prima di ammalare dell'ultima malattia, aveva sofferto di intensi accessi febbrili accompagnati da dolori alla regione splenica, accessi febbrili che furono attribuiti alla infezione malarica, che domina in Chioggia. La paziente aveva pure sofferto di sifilide. — Nell'ottobre 1888 l'inferma cominciò a lamentarsi di un dolore lancinante, quasi continuo, dell'epigastrio, dolore che si esacerbava alla pressione della parte, e che talora si mitigava dopo qualche ora dal pasto. — Accolta all'ospedale di Chioggia il 14 gennaio 1889, venne constatato dall'egregio Dott. A. Poli, alla cui cortesia debbo lo studio anatomico del caso, come la paziente presentava un colorito pallido terreo, mucose pallide, ed un certo stato di generale denutrizione. Fino all'epoca attuale l'inferma non aveva mai presentato vomito; nei giorni che precedettero il suo ingresso all'ospedale aveva avuto qualche sputo sanguigno, senza manifesti sforzi di tosse. Da tre mesi era amenorroica. L'area dello stomaco risultò normale, e la palpazione, per quanto il dolore epigastrico permetteva di praticarla, non rilevava l'esistenza di alcuna tumefazione profonda. L'inferma rimase nell'ospedale cinque settimane, durante il quale tempo presentava frequenti vomiti di materie ricche di sangue liquido o coagulato, dolori lancinanti continui all'epigastrio, e frequente scolo sanguigno dai genitali. L'area del fegato appariva normale; non vi era ascite, nè meteorismo. — La temperatura ascellare era normale. — In sui primi dello scorso febbraio 1889 l'addome si era fatto teso e dolente; le vene delle pareti addominali si mostravano più turgide del solito, e veniva diagnosticata la presenza di un liquido libero nella cavità del peritoneo. — I vomiti si andarono ripetendo con maggiore frequenza, sino a che il giorno 19 febbraio la paziente morì.

L'autopsia, praticata dopo 25 ore, lasciò rilevare il seguente reperto:

Estese macchie ipostatiche al lato sinistro della faccia ed al dorso. Il cadavere è assai denutrito, e presenta l'addome molto tumido. All'apertura di questo fuoriescono circa sei litri di un liquido giallo citrino limpido. Il peritoneo parietale è diffusamente arrossato e presenta qua e là delle ecchimosi

nel connettivo sottosieroso. Le anse intestinali sono accasciate e molto pallide.

Il fegato e la milza sono alquanto aumentati di volume.

Nulla di anormale si riscontra nella cavità del cranio e del torace.

Il fegato è l'organo che specialmente richiama l'attenzione. Esso ha assunto una forma irregolarmente rotondeggiante a spese del lobo sinistro, il quale è molto atrofico; il periepate è sottile e trasparente, e la superficie del viscere è dappertutto più o meno spiccatamente granulosa. L'organo presenta un colorito roseo sbiadito diffuso, su cui risaltano in taluni punti dei noduli di un colorito grigio giallognolo o verdastro, di grandezza varia da un grano di riso ad un'avellana. In complesso l'esame esterno del viscere lasciava l' impressione di un fegato in preda ad infiammazione interstiziale. La cistifellea è raggrinzata, ha le pareti ispessite ed un contenuto molto scarso, grigiastro, filante. Il tronco della vena porta e le sue principali diramazioni sono occluse da un vecchio trombo fibrinoso compatto ed aderente all'intima per un tratto piuttosto esteso. I principali condotti epatici sono vuoti. Nulla di anormale nella vena cava ascendente. Spaccando l'organo, si nota che la consistenza è uniformemente aumentata e la superficie di sezione non presenta dapertutto lo stesso aspetto. In alcuni tratti invero si nota come su di un fondo grigio roseo, liscio, lucente, semitrasparente, e di consistenza quasi lardacea, spiccano dei noduli bianco grigiastri o giallognoli, lobulati, appena appena rilevati sull' area di sezione, poco consistenti, della grandezza varia da un grano di miglio ad un cece od anche ad una nocciuola, nettamente circoscritti. Questi noduli sono in taluni punti molto confluenti, ed alcuni di essi presentano al centro un colorito rosso scuro, lasciando l'impressione come se fosse avvenuta un' emorragia nell' interno dei medesimi. La sezione di alcuni rami portali dimostrava che questi erano occlusi da masse simili ad antichi trombi fibrinosi. Questo aspetto a noduli e nodi disseminati in grembo ad un tessuto lardaceo grigio roseo, interessava per

circa una metà l'area di sezione del viscere. Nelle altre parti la superficie di sezione non lasciava più scorgere il normale aspetto degli acini; il parenchima appariva come raggrinzato o diviso in gruppi di lobuli, di colore giallognolo sbiadito, tendente al roseo, e l'aspetto del taglio ricordava quello di una ghiandola salivare. In mezzo a questa disposizione si notavano qua e là delle chiazze rotondeggianti, di colorito verde cupo, non rilevate, nè più consistenti del circostante parenchima. I condotti epatici e le vie biliari maggiori nulla offrivano di anormale, macroscopicamente.

Lo stomaco contiene circa cento cent. cubici di sangue nerastro liquido; nello spessore della mucosa si scorgono numerose ecchimosi, ma nessuna soluzione di continuo manifesta. Il pancreas è di volume normale, ma molto consistente. — I reni sono congesti.

Esame istologico. — Sui pezzi tolti dalle diverse parti del fegato ed induriti prima nel liquido di Müller e poscia nell'alcool, ho praticato delle sottilissime sezioni, che colorai con varii metodi. I preparati più dimostrativi ottenni trattando le sezioni colla safranina e successivamente con soluzioni alcooliche di acido picrico, oppure trattandole col carminio alluminato.

Nelle sezioni praticate attraverso a quei tratti ove il viscere appariva più profondamente alterato, ove cioè esistevano i numerosi noduli e nodi grigiastri, giallognoli ed emorragici in mezzo ad un tessuto compatto, lardaceo, si notava come la disposizione di struttura non ricordava neppure lontanamente la normale tessitura del parenchima epatico. Il tessuto grigio roseo lardaceo corrispondeva ad uno stroma connettivo abbondante infiltrato qua e là da numerosi elementi piccoli, rotondi, fortemente tingibili. Questo stroma si distribuiva per mezzo di robuste trabecole a gran tratto della sezione, e conteneva nel suo spessore numerose sezioni trasverse, longitudinali, od oblique di canalicoli biliari neoformati, irregolarmente disposti, e formanti dei cordoni epiteliali retti o ripiegati in varia maniera, ed in qualche punto anche intrecciati fra di

loro. Questi canalicoli sono facilmente riconoscibili per il loro epitelio cilindrico a nucleo fortemente tingibile e per l'esistenza di uno spazio centrale talora, che trasforma il cordone cellulare in una specie di canale.. Talvolta si scorgono sezioni di vasi biliari maggiori, il cui epitelio è così rigogliosamente proliferato da occludere il lume del vaso stesso. — Nelle maglie delimitate dall' abbondante stroma connettivo ora descritto esistono dei grossi accumuli di cellule cubiche o poliedriche a nucleo unico, rotondo, piuttosto grande, e bene tingibile, con scarso protoplasma, simili perfettamente alle cellule degli epitelii delle vie biliari. In mezzo a questi numerosi elementi di nuova formazione non è possibile intravedere alcuna disposizione che ricordi la struttura normale dell'acino epatico. Gli elementi atipici neoformati sono talmente stipati fra loro, che si aggruppano senza alcun ordine, in alcuni tratti però si presentano allineati, in guisa da formare dei cordoni o degli zaffi epiteliali che segnano direzioni svariate, si anastomizzano fra loro e costituiscono una rete di trabecole epiteliali che occupa tutta l'area del lobulo epatico (Vedi fig. I). — La maggior parte di questi cordoni cellulari non risultano essere canalizzati; soltanto qualcuno dei più robusti di essi, veduto in sezione trasversa, presenta al centro uno spazio più o meno irregolare (Vedi fig. I *bb*). Questi tubi epiteliali constano di uno strato di cellule cilindriche o cubiche simili agli epitelii delle vie biliari, e sono circondati da una sottile membrana connettiva, in cui sono dimostrabili delle cellule fusiformi.

In molti preparati accade di osservare, come degli accumuli di cellule coi caratteri ora descritti si trovino nell' interno delle diramazioni portali, occupando un certo tratto del lume di questi vasi, in guisa da formare a ridosso dell'intima una stratificazione epiteliale più o meno densa, mentre nella parte centrale dell'area di sezione del vaso esiste un accumulo di globuli rossi, senza fibrina. Questi noduli corrispondono a quei punti che, macroscopicamente considerati, apparivano come emorragici. Nelle pareti di questi vasi e nel connettivo periportale esiste quasi sempre una infiltrazione di cellule piccole rotonde.

Nelle sezioni praticate attraverso a quelle parti ove l'alterazione è meno avanzata, ove cioè i noduli neoplastici sono assai più scarsi e più piccoli ed il connettivo è meno abbondante, accade di trovare talora degli acini epatici non peranco intieramente invasi dalla neoplasia epiteliale. In corrispondenza di questi le cellule epatiche si presentano molto più voluminose, non hanno più la loro normale forma poliedrica, ma sono tondeggianti, e talora munite anche di prolungamenti protoplasmatici nucleati; sono più diradate fra loro e contengono non di rado due o più nuclei bene colorabili colla safranina. Il protoplasma di questi elementi è talora molto abbondante, granuloso, e lascia scorgere nel suo interno, dei vacuoli di varia grandezza sino da occupare, in qualche cellula, la maggior parte della massa protoplasmatica. Qualche volta accade di osservare che due o più cellule epatiche, ancora conservando i loro nuclei, si ravvicinano fra loro e si fondono in un'unica massa protoplasmatica polinucleata. Altre volte il nucleo non ha più i contorni regolari, ma apparisce come frammentato. Sono tutte varietà di metamorfosi regressive che le cellule epatiche presentano sia in prossimità dei giovani noduli neoplastici, sia in alcuni tratti ove il parenchima del fegato è in preda ad una intensa neoformazione connettivale.

I nodi adenomatosi più giovani sono facilmente riconoscibili poichè essi conservano più facilmente la disposizione reticolata dei cordoni cellulari, inoltre perchè in corrispondenza dei medesimi esistono ancora dei residui di tessuto epatico in via di metamorfosi regressiva, e finalmente perchè attorno ai medesimi non vi ha che una sottile capsula connettiva, nella quale si notano numerosi canalicoli biliari di nuova formazione, e sezioni di canalicoli interacinosi zaffati da epitelio proliferato. Vi ha così una vera iperplasia della rete biliare intra-acinosa, ed è possibile in qualche preparato osservare, come i canalicoli di questa rete si mettano in rapporto coi nodi adenomatosi, i quali in ultima analisi non sarebbero che un'emanazione dell'epitelio delle vie biliari, atipicamente proliferato. — Anche studiando i nodi più giovani non mi è riu-

scito di persuadermi che gli elementi da cui detti nodi risultano composti derivassero da una diretta trasformazione delle cellule epatiche.

Tutto all'intorno dei nodi adenomatosi si nota sempre una capsula connettiva più o meno sottile ed infiltrata di piccoli elementi rotondi, a nucleo fortemente tingibile. — In alcuni preparati si può dimostrare come la formazione della capsula connettiva attorno al nodulo neoplastico avviene quando la proliferazione degli elementi atipici è già avanzata. In questi preparati si osserva infatti, che mentre gli epitelii delle vie biliari, progressivamente moltiplicandosi, hanno a poco a poco invaso tutto l'acino epatico, la parte periferica del nodo neoplastico si trova tuttora in contatto cogli acini vicini, non ancora attaccati dalla neoplasia. Le cellule di questi acini sono in preda all'atrofia semplice; il loro protoplasma è assai scarso e contiene qua e là delle granulazioni giallo brune, il nucleo però è sempre bene colorabile. Le cellule epatiche così si mostrano notevolmente assottigliate, allungate e fittamente stipate fra loro come se fossero compresse. Unendosi le une alle altre, formano una rete a trabecole esili, le quali si riducono sempre più di volume fino a scomparire, lasciando un connettivo giovane, ricco di elementi piccoli, rotondi e fortemente tingibili.

Le sezioni praticate attraverso a quelle parti ove il fegato appariva meno alterato, là cioè ove offriva sulla superficie del taglio un aspetto acinoso simile a quello di una ghiandola salivare, lasciano notare come, attorno ai singoli acini, vi ha un abbondante e giovane tessuto connettivo, assai ricco di elementi piccoli, rotondi, molto tingibili, i quali si addossano alla periferia dell'acino stesso e penetrano fra la serie delle cellule epatiche, insinuandosi talora fino alla parte centrale, ove infiltrano anche il connettivo lasso che circonda la venula centrale del lobulo. — In alcuni lobuli questa intensa infiltrazione di giovani elementi si accompagna colla comparsa di goccioline adipose nel protoplasma delle cellule epatiche, mentre il nucleo talora è pallido e vescicoloso. In altri lobuli

invece è già avvenuta la scomparsa di molte cellule e lo spazio da queste lasciato è riempito da giovani elementi connettivali. Anche attorno ai vasi portali vi è un certo grado d'infiltrazione. — In questo giovane connettivo intra-acinoso si scorgono pochi canalicoli biliari di nuova formazione. Risulta così, che nei tratti, ove non vi ha alcuna traccia di sviluppo del neoplasma, si ha un reperto che corrisponde perfettamente a quello dell'epatite interstiziale. Una sezione praticata a fresco in mezzo a questi tratti lasciava scorgere delle chiazze di colorito verdognole le quali corrispondono, istologicamente, a delle isole in cui gli elementi epatici presentano nel loro protoplasma dei granuli di pigmento biliare.

Dal reperto ora descritto emerge, che il caso da me osservato si può considerare come un adenoma tubolare, il quale si è sviluppato dall'epitelio dei canalicoli biliari intra-acinosi ed a poco a poco si è sostituito agli elementi proprii dell'acino epatico, invadendo la rete biliare intra-acinosa.

Ad escludere che il neoplasma abbia avuto origine direttamente dalle cellule epatiche mi autorizzano i seguenti fatti:

1° L'aspetto caratteristico delle cellule del neoplasma, perfettamente identiche a quelle degli epitelii delle vie biliari;

2° Il rigoglioso sviluppo dei canalicoli biliari che formano la rete intra-acinosa, ed i loro rapporti di continuità coi nodi adenomatosi;

3° Il modo passivo di comportarsi delle cellule epatiche.

Nè varrebbe in questo caso il sostenere, che la neoproduzione epiteliale si sia primitivamente sviluppata nell'interno dell'acino epatico e che a poco a poco gli elementi, dopo di avere riempito la rete biliare intra-acinosa, si siano insinuati nei canalicoli perilobulari; poichè oltre al non essere dimostrata alcuna metamorfosi delle cellule epatiche in elementi del tumore, esaminando alcuni preparati, si assiste alla graduale scomparsa degli elementi dell'acino epatico, contemporanea all'invadente neoproduzione epiteliale che proviene dalla rete biliare extra-acinosa. — D'altra parte questo modo di crescere degli epitelii delle vie biliari verso gli acini epatici è stato

anche sperimentalmente dimostrato da Foà e Salvioli (1), mediante la legatura del coledoco nelle cavie. In seguito a questa operazione, si producono in breve tempo nel parenchima epatico, dei focolai di necrosi per colliquazione biliare, ed in corrispondenza di queste zone di distruzione non tarda a svilupparsi un'altra proliferazione di epitelio che, prendendo origine dalla rete biliare intra-acinosa, invade a poco a poco tutto lo spazio che rimase, in seguito alla colliquazione del parenchima.

Un fatto che nel caso nostro è degno di nota si è che in quelle parti ove non vi ha traccia di neoplasma esiste un'epatite interstiziale di data recente, mentre là ove esistono dei nodi neoplastici la formazione del connettivo è anche più avanzata, e destinata anche a servire di apparecchio di sostegno agli elementi del tumore. Questo fatto non può in modo assoluto servire di appoggio all'ipotesi emessa da Orth (2) e da Birch-Hirschfeld (3), che cioè l'iperplasia atipica degli elementi epiteliali sia determinata in via vicaria dalla sovrabbondante neoformazione connettivale, poichè una neoformazione epiteliale così intensa, da dar luogo a dei nodi adenomatosi, non si verifica neppure nei casi avanzatissimi di cirrosi epatica. Dal che ne segue, che una simile coincidenza è legata ad altre circostanze non ancora bene determinabili. Tuttavia serve a dimostrare come esista una vera cirrosi adenomatosa, nella quale la scomparsa del parenchima epatico è in parte dovuta allo sviluppo di neoformazioni epiteliali atipiche ed in parte a neoproduzione connettivale.

Il grado di atipia che ha assunto la neoformazione epiteliale in questo caso non mi autorizza ad avanzare la diagnosi di carcinoma, dappoichè la rapida proliferazione non è accom-

---

(1) Foà e Salvioli, « Ricerche anatomiche e sperimentali sulla patologia del fegato » (*Archivio per le Scienze mediche,* Vol. II, Fasc. 1° e 2°, Torino, 1877-78).

(2) Orth, « Lehrbuch der speciellen Patholog. Anatomie », Berlin, 1888.

(3) Birch-Hirschfeld, « Lehrbuch der Patholog. Anatomie », dritte Aufl. Leipzig, 1887.

Fig. 1

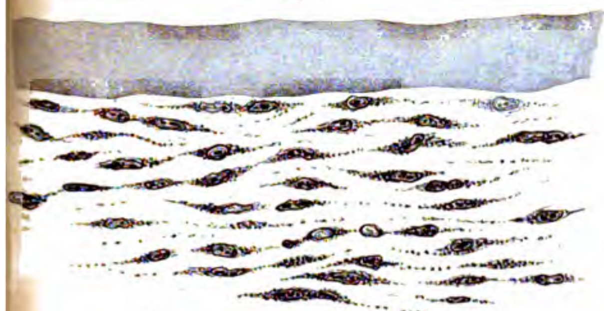


Fig. 2.



Fig. 3

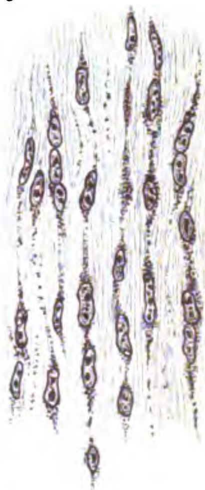
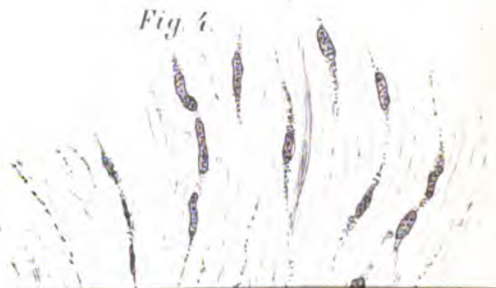
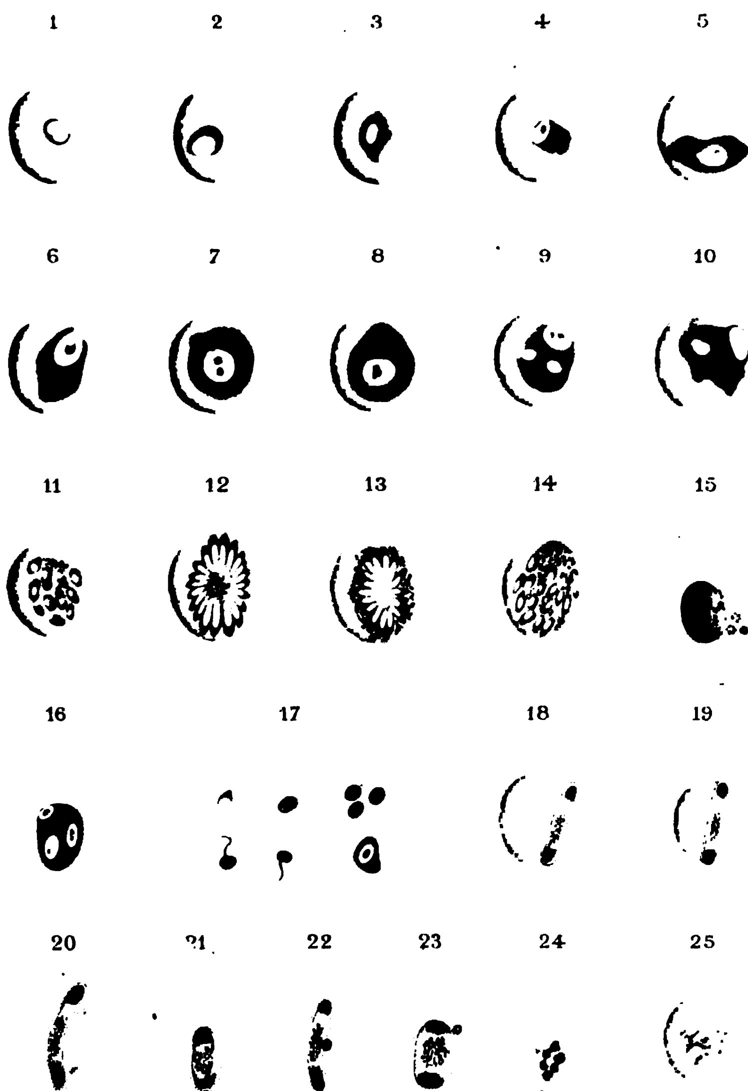


Fig. 4.






Lit. Salussolia, Torino

*Fig. 1*

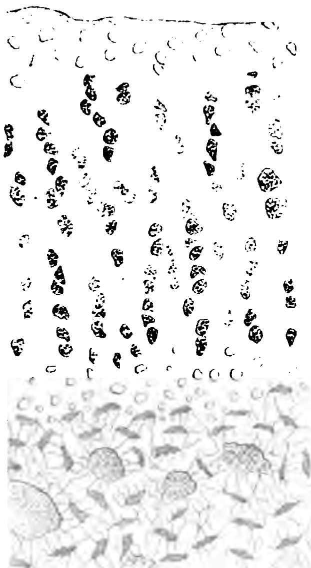


*Fig. 2*




*Fig. 3*




*Fig. 4*

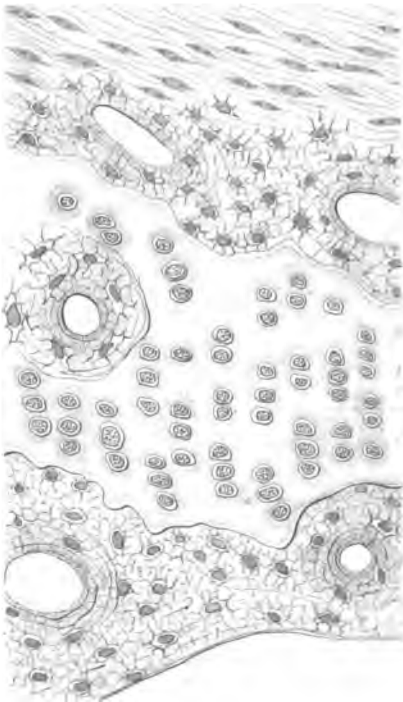



*Fig. 5*




Lit. Salussolia Torino

Fig. 1.

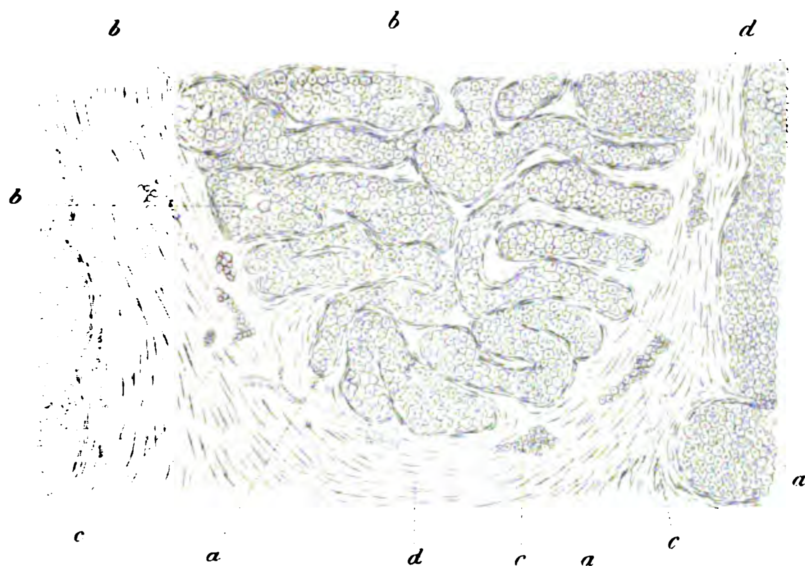
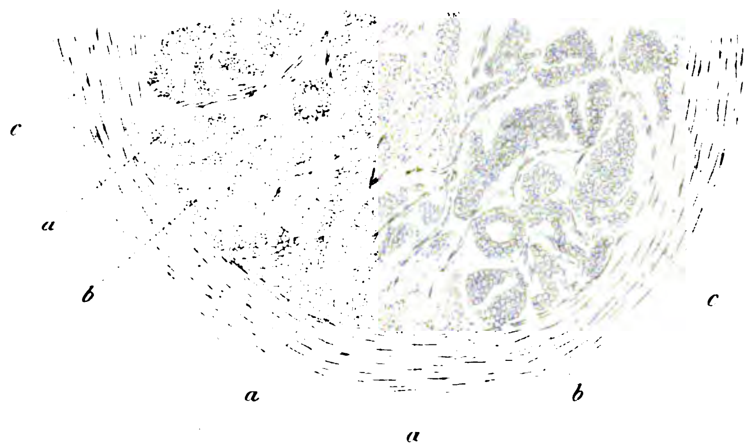



Fig. 2.




F. Velluti dis. Stab. Prosperini A. N. Berlese inc.

pagnata da degenerazione e da sostituzione degli elementi con altri della stessa natura, come avviene nel cancro. D'altra parte non esisterebbe metastasi in alcun viscere, malgrado la estesa invasione del neoplasma nelle vie sanguigne dell'organo.

### Osservazione II.

Individuo di 25 anni. — Già nell'anno antecedente era stato ricoverato nell'ospedale di Venezia, per cachessia palustre. Il giorno 8 dicembre 1888 vi veniva nuovamente accolto e, dopo circa 20 giorni, vi moriva, senza aver presentato altri fenomeni che quelli di un progressivo esaurimento. All'autopsia si osservò che i visceri del capo e del torace nulla presentavano di anormale. Le anse intestinali erano leggermente distese da gas; nella cavità del peritoneo esisteva una piccola quantità di siero citrino limpido. La milza era notevolmente tumefatta e dura. Il fegato, anch'esso aumentato di volume, si presentava irregolarmente bernoccoluto per numerose rilevatezze tondeggianti e lobulate, di grandezza varia da un grano di riso ad una nocciuola, separate fra loro da insolcature più o meno profonde, e rivestite dalla glissoniana normale. Di queste rilevatezze le più grandi erano piuttosto molli, di colorito grigio, o grigio roseo, e nettamente circoscritte le une dalle altre. Spaccando il viscere, si notava come la superficie di sezione era sparsa di noduli e di nodi, irregolarmente distribuiti sulla maggior parte della sezione dell'organo, di varia grandezza, da un grano di riso ad un'avellana, grigiastri o rosei, poco consistenti e circondati da una capsula liscia. In alcuni punti questi noduli e nodi erano confluentissimi e fra loro non esisteva più alcuna traccia di parenchima epatico normale, ma soltanto delle dense trabecole di connettivo, delle quali era una emanazione la capsula dei nodi. In altri punti la confluenza di tali nodi era assai minore, ed il parenchima epatico interposto non mostrava più, macrospicamente, la normale disposizione degli acini. In molte diramazioni delle vene sopraepatiche esistevano delle masse grigiastre rotondeggianti, friabili, poco aderenti all'intima, e che avevano l'aspetto di vecchi trombi fibrinosi. Questi si estendevano eziandio nella vena cava ascendente. Normale il tronco della vena porta. La cistifellea e le vie biliari nulla offrivano di anormale. — Nessuna metastasi negli altri visceri.

Esame istologico. — Induriti i pezzi nel liquido di Müller e nell'alcool, praticai delle sottili sezioni, in svariate direzioni e le colorai con diversi metodi.

Nelle sezioni fatte attraverso a quelle parti ove i nodi erano meno confluenti, si nota, nel parenchima epatico interposto, un abbondante stroma connettivo costituito da larghe trabecole ramificate ed anastomizzate fra loro, in guisa da formare delle maglie di varia grandezza in cui si trovano uno o più acini epatici. Questo stroma qua e là è scarsamente infiltrato di giovani elementi rotondi e lascia scorgere pure delle sezioni trasverse od oblique di canalicoli biliari. In questi preparati impressiona subito l'aspetto di alcuni acini epatici per le modificazioni di struttura che i medesimi presentano. Le cellule epatiche non sono più come di solito allineate in serie, nè si mostrano contigue le une alle altre, ma sono in gran parte isolate e disposte senz'ordine. La forma di questi elementi in luogo di poliedrica è irregolarmente tondeggiante; il protoplasma è abbondante, granuloso, e contiene un nucleo non bene colorabile. Una simile modificazione accade spesso di riscontrare che comincia in un punto circoscritto dell' acino epatico, o al centro o verso la periferia, ed a poco a poco si estende a tutto il lobulo, trasformandolo in un accumulo di elementi rotondi od ovali disposti senz'ordine e separati qua e là da un delicatissimo reticolo connettivo, che da una parte è in connessione col connettivo periacinoso, e dall' altro con un connettivo che sostituisce la vena centrale dell'acino.

La rete dei canalicoli biliari intra-acinosa nulla presenta di anormale. Non vi è quindi menomamente da sospettare che questi elementi, atipicamente proliferati, derivino dagli epitelii delle vie biliari; ma per i loro rapporti coi cordoni delle cellule epatiche, e per il modo di comportarsi colle varie sostanze coloranti si arguisce facilmente che i medesimi rappresentino delle cellule epatiche atipiche. In quelle parti del fegato ove i noduli ed i nodi sono più confluenti si nota che la disposizione degli elementi neoformati è anche più atipica. I noduli più giovani risultano costituiti da cordoni di cellule

ricche di protoplasma e munite di un unico nucleo non bene tingibile. Questi cordoni non mostrano nel loro interno alcun spazio ed hanno una direzione svariata, per cui si intrecciano fra loro irregolarmente, e nei preparati si ha campo di osservarli talora in sezione obliqua, talora in sezione trasversa o longitudinale. I medesimi sono circondati da un sottile strato di connettivo su cui poggiano direttamente gli elementi neoformati. In molti di questi noduli neoplastici gli elementi appariscono come torbidi e mostrano nel loro protoplasma degli spazi chiari, mentre spesso il nucleo non è più distinguibile. — In alcuni dei nodi maggiori, che a fresco erano più molli, e di colorito bianco grigiastro la disposizione degli elementi è anche maggiormente atipica: cioè mentre verso la parte periferica del nodulo si conserva ancora la struttura a cordoni cellulari anastomizzati, e circondati da una membrana connettiva, nelle parti centrali le cellule sono assai disordinate e molte di esse in preda ad un'avanzata degenerazione grassa, mentre lo stroma è assai scarso. Si ha così il reperto di un rigoglioso accumulo di elementi epiteliali assai atipicamente disposti ed in preda a degenerazione grassa, reperto che è analogo a quello che si riscontra nei nodi carcinomatosi. Tale disposizione ho riscontrato soltanto in qualcuno dei nodi più grandi, mentre nella maggior parte dei nodi più giovani persisteva manifesta una struttura meno atipica e che ricordava quella di una ghiandola. — In nessuno dei miei preparati ho osservato alcuna alterazione dei canalicoli biliari, nè dei dotti maggiori; nè alcuna diffusione del neoplasma alle ghiandole linfatiche vicine od ai tronchi del plesso solare.

Come risulta dall'ora esposto reperto istologico, il caso di cui mi sono occupato si riferisce ad una neoplasia di natura epiteliale sviluppatasi primitivamente nel fegato, la quale malgrado la grande diffusione a tutto il viscere ed alle sue vie sanguigne, non ha dato luogo ad alcuna metastasi nelle parti lontane dell'organismo. Tale neoplasia si può con sicurezza affermare abbia preso origine direttamente dalle cellule

epatiche. A questa conclusione invero si giunge quando si tenga presente:

1° Che in quei tratti in cui il tessuto proprio del fegato comincia a diventar sede della neoplasia si scorge che la proliferazione elementare ha luogo in un punto circoscritto dell'acino, e si può seguire la trasformazione degli elementi proprii del fegato in cellule del tumore;

2° Che le vie biliari non presentano una proliferazione epiteliale superiore a quella che si suole osservare in una semplice epatite interstiziale;

3° Che gli elementi del neoplasma non posseggono alcun carattere morfologico che li possa far confondere cogli epitelii delle vie biliari proliferati, poichè questi si riconoscono facilmente per il loro aspetto cubico, per il nucleo piccolo, rotondo e fortemente tingibile, laddove nel caso nostro gli elementi del tumore sono grandi, ed il nucleo è pallido e spesso non riconoscibile.

Ma assai più interessante che l'origine del neoplasma è la quistione se nel caso nostro si abbia a che fare con un vero adenoma o con un carcinoma. Oggidì è noto come la presenza del così detto succo canceroso, delle metastasi e delle infiltrazioni dei vasi e dei ganglii linfatici, quantunque rappresentino dei criterii pratici per cui si può riconoscere il cancro, tuttavia sono caratteri grossolani, incostanti, e che non debbono considerarsi come proprii esclusivamente del cancro. Un simile tumore infatti, può presentarsi di consistenza dura, senza cioè traccia di succo, e può mantenersi per un certo tempo nella sua sede primitiva di sviluppo, senza invadere apparentemente i gangli linfatici vicini, e senza dare metastasi in altri visceri. — Per ciò che riguarda l'infiltrazione dei gangli linfatici, quantunque sia un reperto quasi costante, non è a fare meraviglia se in qualche organo possa mancare, in quelli cioè come nel fegato, in cui, per la grande ricchezza di vasi sanguigni, il neoplasma più facilmente riesce a penetrare nei medesimi che non nelle vie linfatiche.

Nel caso da me osservato i nodi più giovani del tumore

presentavano una disposizione a zaffi intrecciati in vario modo fra loro, in guisa da ricordare l'aspetto degli acini o dei lobi di una ghiandola ed il connettivo era scarsamente disposto attorno ai cordoni cellulari, quasi come una membrana di sostegno, per cui risultava una neoplasia d' aspetto atipico sì, ma non tanto da potersi confondere con un carcinoma. Soltanto in alcuni nodi la disposizione degli elementi era assai meno regolare, attesa una maggiore attività proliferativa ed in questi tratti si notava eziandio la degenerazione grassa di molte cellule, per cui si poteva arguire di aver a che fare con un carcinoma.

Dal che ne viene facile la conclusione essere il presente caso da ascriversi alla categoria dei così detti adeno-carcinomi primitivi del fegato, per una certa tendenza che i nodi adenomatosi hanno di trasformarsi in cancro.

Nel caso ora descritto è interessante il dato eziologico che l'individuo aveva sofferto per molto tempo le febbri malariche; il che, se vale fino ad un certo punto a spiegare l'esistenza della proliferazione del connettivo interstiziale in alcuni tratti del fegato, non può renderci ragione dello sviluppo dell'adenoma.

Padova, 1° luglio 1889.

---

## *Spiegazione della Tavola.*

**Fig. I^a. — Sezione di un nodo neoplastico composto da cordoni epiteliali ramificati e circondati da una sottile membrana di sostegno. Nel connettivo circostante al nodo esistono delle sezioni longitudinali, oblique e trasversali di canalicoli biliari, il cui epitelio è notevolmente proliferato ed i suoi elementi sono identici a quelli che formano i cordoni cellulari del nodo neoplastico. — Leitz, Obb. 5. Ocul. 3.**

*aa*) Cordoni epiteliali intrecciantisi fra loro.

*bb*) Cordoni epiteliali veduti in sezione trasversa e che presentano nel loro centro uno spazio a guisa di canale.

*ccc*) Canalicoli della rete biliare interlobulare.

*dd*) Connettivo fibroso che circonda il nodo neoplastico.

**Fig. II. — Sezione di un giovane nodo neoplastico, circondato da una capsula connettiva, e composto di cordoni cellulari derivanti direttamente dalle cellule epatiche. — Leitz, Obb. 5. Ocul. 3.**

*aaa*) Cordoni epiteliali di nuova formazione.

*bb*) Alcuni di essi canalizzati.

*cc*) Connettivo che circonda i cordoni epiteliali.

## Rivista Bibliografica Italiana

---

Cesare Taruffi. — **Storia della Teratologia.** Vol. I-V. — Bologna, 1881-89.

In mezzo al numero grandissimo di pubblicazioni mediche che attualmente compaiono in Italia sono relativamente scarse le opere di lunga lena: quelle che richiedono anni ed anni di paziente e severa preparazione e vigore particolare di ingegno per condurle a termine.

Fra queste merita di essere ricordata la *Storia della Teratologia* del Prof. Taruffi, la quale comprende omai cinque grossi volumi, ed è divisa in due parti: nella prima sono diffusamente esposte le cognizioni che si hanno intorno alla teratologia umana e comparata ed il successivo avvicendarsi delle cognizioni stesse nei vari tempi e nei vari paesi; nella seconda sono comprese le note e le osservazioni le quali servono di documento alla parte prima. Nel primo tomo è svolta la parte che si potrebbe dire generale della teratologia, nel secondo e nel terzo è esposta la dottrina dei mostri doppi, nel quarto stanno le note e le osservazioni corredanti la parte prima. Col tomo quinto (di recente venuto alla luce) incomincia la trattazione dei mostri semplici.

La *Storia* del Prof. Taruffi è specialmente commendevole per la varia e ricca erudizione che vi è profusa, per la conoscenza estesa che l'autore dimostra della letteratura antica e moderna, italiana e straniera, per il savio ordinamento, per la critica rigorosa, per la abbondanza delle notizie: pregi tutti che pongono quest'opera al disopra delle pubblicazioni congeneri fatte presso gli stranieri; mentre poi per l'Italia essa ha un'importanza tutta particolare, rappresentando il primo trattato di teratologia che si pubblichi nella patria nostra dopo quello famoso, ma omai troppo antico, dell'Aldrovandi.

Pel decoro adunque della letteratura medica nazionale è da augurare che l'impresa, altamente lodevole, alla quale si è accinto il Prof. Taruffi, possa presto giungere a compimento.

G. Martinotti.

Labor. di Fisiologia della R. Università di Genova.

CONTRIBUTO

ALLA

# FISIOLOGIA DEL CORPO TIROIDE

RICERCHE SPERIMENTALI

DEI DOTTORI

**Giulio FANO** Professore ordinario di Fisiologia.

**Luigi ZANDA** Assistente di Patologia generale.

Pochi argomenti vennero in questi ultimi anni fatti oggetto di tante esperienze quanto lo studio del corpo tiroide; e ciò non ostante può essere ancora discussa la questione fondamentale se quest'organo abbia o no una funzione specifica. Infatti da un Laboratorio di Fisiologia e da una Clinica uscirono a breve intervallo di tempo lavori che tenderebbero a far risorgere la dottrina per la quale si rifiuta qualsiasi funzione speciale al corpo tiroide, attribuendo i fenomeni che si osservano dopo la sua estirpazione a lesioni collaterali. Sicchè, secondo il Munk ed il Drobnick gli effetti conseguenti alla tiroidectomia nel cane non sarebbero dovuti alla eliminazione dell'organo estirpato, ma piuttosto a lesione delle parti circostanti. Da queste lesioni o dalla loro cicatrizzazione o per il processo infiammatorio che esse provocano, risulterebbero delle azioni principalmente d'ordine riflesso, portate dai nervi della regione tiroidea ai centri nervosi e sopratutto a quelli che

regolano la meccanica respiratoria e la cardiaca. In altre parole il corpo tiroide non avrebbe una funzione importante per la vita, e gli effetti conseguenti alla sua estirpazione non sarebbero dovuti alla eliminazione di questa supposta funzione, ma piuttosto alle conseguenze traumatiche della tiroidectomia dovute alla eventuale vicinanza del corpo tiroide con fibre nervose molto importanti per l'economia animale. Di modo che gli studî che tendevano a risolvere la natura delle funzioni della tiroide avrebbero dovuto esser troncati, fino a prova in contrario, dalle interpretazioni sperimentali del Munk e del Drobnick. Benchè colpiti da questo fatto, non ci saremmo messi in un campo ancora poco preparato ad indagini progressive di carattere razionale, se uno di noi non fosse stato gentilmente eccitato a farlo dallo stesso Prof. Munk durante una visita a lui fatta nell'ottobre scorso a Berlino. Noi non faremo la critica delle argomentazioni del Munk e del Drobnick; dovremmo perciò ripetere sopratutto quanto fu detto sulla tiroide dalla massima parte dei nostri predecessori, nelle memorie dei quali stanno già molte osservazioni ed esperienze che evidentemente contraddicono alle conclusioni sostenute dagli autori che ora prendiamo in esame speciale. Ci limiteremo invece ad opporre alle ricerche del Munk e del Drobnick le nostre esperienze, le quali furono istituite allo scopo di stabilire una volta ancora se la tiroide abbia o no una funzione specifica.

Abbiamo anzitutto ripetuto l'esperienza fondamentale del Munk (*Ausschalteversuch*), che consiste nel comprendere entrambi i lobi della tiroide fra due legature e di mantenerli nella loro posizione naturale, adoperando quelle cure antisettiche ed operatorie che potessero rendere probabile una cicatrizzazione per prima intenzione. Secondo il Munk in questi casi, nei quali si elimina la funzione della tiroide senza estirparla, gli animali sopportano perfettamente bene le conseguenze dell'operazione, purchè la ferita proceda per prima intenzione.

Abbiamo ripetute sette volte quest'esperienza adoperando le

maggiori cure antisettiche ed ottenendo per risultato delle rapide cicatrizzazioni per prima intenzione. Ciò non ostante i primi sei animali operati ci morirono tutti senza eccezione, presentandoci i fenomeni tipici della tiroidectomia.

Stralciamo dal nostro giornale di laboratorio due esempi che ci sembrano caratteristici:

### Esperienza N. 1.

*28 novembre 1888.* — Cane terrier bastardo, giovane, del peso di Kg. 4,920. — Si comprendono le tiroidi rispettivamente fra due legature stirandole in fuori il meno possibile e rimettendole poi nella loro posizione normale. Dopo 24 ore l'animale presenta già alcuni dei sintomi conseguenti alla tiroidectomia: frequenti ed inani spasmi di vomito, contrazioni fibrillari, abbattimento psichico. La ferita è perfettamente pulita e non presenta alcun indurimento. Dopo 48 ore i sintomi sono di molto aggravati: si nota dispnea, contratture negli arti posteriori e contrazioni toniche e cloniche negli anteriori. L'animale per l'aggravarsi progressivo dei sintomi sopra descritti muore in sesta giornata dall'operazione. — All'autopsia troviamo la ferita cicatrizzata per prima intenzione; i tessuti circostanti non presentano la menoma traccia di infiltrazione, nè di emorragia; le tiroidi sono impicciolite, indurite, bluastre, perfettamente libere da aderenze coi tessuti circostanti.

### Esperienza N. 5.

*1° dicembre 1888.* — Cane da pagliaio, maschio, adulto. — Si legano le tiroidi come sopra, seguendo i dettami del Munk. Dopo 3 giorni compaiono i sintomi della tiroidectomia sotto forma di accessi dispnoici, di contrazioni fibrillari e di scosse muscolari, che si presentano sopratutto nel treno posteriore. A questi fenomeni si aggiungono nei giorni successivi delle allucinazioni e degli accessi convulsivi, accompagnati da un forte prurito alle nari, dimostrato dal soffregarsi frequente del muso colle zampe anteriori. Fin dal giorno 11 osserviamo come sia scomparsa qualunque traccia della ferita, e come la regione operata si trovi in condizioni assolutamente normali, non presentando il più piccolo sintomo infiammatorio. Allo stato di eccitamento psichico succede una forte prostrazione, che si osserva pure nelle condizioni generali dell'animale;

esso presenta inoltre una blefaro-congiuntivite suppurante in ambo gli occhi. Osserviamo come la compressione della regione tiroidea non provochi nessun accesso convulsivo. I fenomeni vanno sempre più aggravandosi; nel 17° giorno dall'operazione osserviamo come le cornee siano perforate, e notiamo la respirazione cardiaca dello Schiff, ed uno stato di prostrazione generale molto notevole. Muore nella notte del 18° giorno. All'autopsia troviamo che il lobo destro della tiroide è ridotto ad un corpicciuolo bluastro e duro, mentre il sinistro è completamente scomparso. I tessuti circostanti si mostrano, come era da prevedersi per quanto s'era osservato durante la vita dell'animale, in condizioni perfettamente normali.

Abbiamo citato questi due esempi perchè ci esprimono i due quadri che può presentare il decorso dei fenomeni nei cani stiroidati. L'uno acuto col predominio di eccitamenti, l'altro meno rapido, caratterizzato sopratutto da processi di depressione. Quel che si è detto per questi due cani si potrebbe con poche varianti ripetere per gli altri. In poche parole, non ci riuscì mai nei primi sei casi di evitare coll'esperienza del Munk i fenomeni della tiroidectomia; anzi, i cani così operati, ci morirono tutti come se fossero stiroidati, benchè la ferita guarisse per prima intenzione.

A questo proposito affermiamo che in nessun caso potrebbe la ferita cicatrizzare tanto perfettamente e rapidamente come nel secondo da noi citato, e ciò non ostante abbiamo osservato in esso la maggior gravità dei fenomeni, e come questi persistessero quando non era più visibile la cicatrice esterna.

Il settimo cane operato col metodo di Munk non morì, ma ebbe per molti giorni e molto gravemente i fenomeni della cachessia, con prevalenza dei processi di depressione, benchè la ferita cicatrizzasse perfettamente per prima intenzione. Gli stessi accessi si presentarono poi di nuovo un mese dopo l'operazione e durarono due giorni; l'animale superò anche questa volta l'accesso.

Eccone sommariamente la storia:

**Esperienza N. 44.**

Cane bastardo a pelo lungo di Kg. 4,750.

Per altre esperienze era stato prima profondamente anemizzato e smilzato, subendo anche la legatura di entrambe le carotidi. Si comprendono i due lobi tiroidei rispettivamente fra due legature, lasciandoli poi nella loro posizione normale. Dopo cinque giorni dall'esperienza compaiono le contrazioni fibrillari, le scosse muscolari, la rigidità degli arti posteriori, le allucinazioni, e continua in questo stato per quattro giorni, dopo i quali ai fenomeni di eccitamento seguono quelli di depressione. L'animale se ne sta rincantucciato, senza presentare però scosse muscolari o accessi convulsivi; la respirazione è evidentemente molto penosa, ed ogni espirazione è accompagnata da un gemito. Continua così per sei giorni consecutivi, presentando sempre un aspetto molto sofferente; poi l'animale va rimettendosi alquanto ed aumentando leggermente di peso, che si era abbassato al valore di Kg. 3,720. Dopo un mese dall'esperienza il suo peso, che era salito a Kg. 4,400, si abbassa in due giorni a Kg. 4,00 e l'animale presenta allora dei fenomeni di cachessia così gravi, che noi si considerava questo cane come perduto. Invece superò questo secondo accesso, ed ora, dopo due mesi dall'esperienza, l'animale sta benissimo e pesa Kg. 5,050.

È strano come l'unico cane operato col metodo del Munk che non si trovasse in condizioni normali, abbia potuto sopportare senza morire gli effetti della legatura della tiroide; tanto più strano, ammettendo la dottrina del Munk, quando si pensi che questo animale aveva già subito delle operazioni abbastanza gravi al collo nei pressi della tiroide. Ricordiamo inoltre come questo cane fosse profondamente anemico, e per dare un'idea del suo stato d'anemia basterà ricordare come gli fossero estratti in cinque intervalli 580 cmc. di sangue in trenta giorni. Noi vedremo in seguito come l'anemizzazione attenui i fenomeni conseguenti alla tiroidectomia, e perciò questo risultato perderebbe alquanto del suo valore in favore dell'opinione sostenuta dal Munk e dal Drobnick, sopratutto quando si pensi che non tutti i cani veramente stiroidati presentano i fenomeni della cachessia, o muoiono per essa.

Notiamo inoltre come l'accesso fosse in questo caso preceduto da una diminuzione di peso che non si potrebbe spiegare colla dottrina del Munk.

Al Munk neppure riuscirono tutte le esperienze fatte colla legatura delle tiroidi, ed egli attribuisce i risultati per lui negativi o mortali al decorso della cicatrizzazione. Noi non insistiamo sopra questo punto, soltanto affermiamo che se avessimo ignorato le esperienze del Munk, avremmo dovuto concludere dalle nostre ricerche in un modo affatto contrario al suo.

Ma non è certo con soli risultati negativi che vorremmo trarre delle conclusioni contrarie alle indagini del fisiologo tedesco. Epperciò alla esperienza di Munk, che volle eliminare la funzione delle tiroidi senza estirparle, noi abbiamo opposto quella di togliere le tiroidi dalla loro posizione normale senza eliminarne la funzione, adoperando un metodo che fu già, in parte soltanto, usato dal Fuhr e da altri. Abbiamo cioè isolato e reso ectopico il corpo tiroide, senza ledere le sue connessioni vasali, in modo da permettergli di vivere e funzionare ad onta dello spostamento subìto.

Il metodo ordinariamente adoperato fu di giungere sulla tiroide per mezzo d'un taglio mediano, e di isolarne perfettamente i lobi in modo che solo rimanessero in connessione coll'organismo pei vasi e nervi propri della glandola in rapporto coll'estremità superiore di essa, e, non sempre però, anche pella vena che esce ordinariamente dalla sua estremità inferiore. Le tiroidi così isolate vengono stirate in avanti e fissate sulla linea mediana del collo, immediatamente al disotto della cute, per mezzo d'una fitta sutura muscolare che unisce fra loro gli sternoioidei e sternotiroidei dei due lati.

Di rado abbiamo fatto questa operazione su i due lobi della tiroide; nella maggior parte dei casi abbiamo estirpato completamente un lobo rendendo ectopico l'altro. Altre volte il lobo lasciato non venne portato nella regione anteriore del collo, ma lateralmente fra lo sternoioideo e lo sternocleidomastoideo.

È chiaro che in questo modo noi abbiamo riprodotto tutte le lesioni che accompagnano la tiroidectomia, ad eccezione della legatura dei peduncoli in uno dei lobi, senza eliminare totalmente la supposta funzione della tiroide. Orbene, i dodici cani così operati non mostrarono mai fenomeni morbosi di nessun genere, benchè qualche volta l'operazione fosse accompagnata da suppurazione, che abbiamo pure in alcuni casi artificialmente provocata mettendo nella regione tiroidea delle sostanze infettanti. Soltanto uno di essi ebbe qualche scossa passeggiera e rara nei due giorni successivi all'esperienza. Quando gli animali operati nel modo sopradescritto erano perfettamente guariti localmente, e dopo un mese e più di attesa, per mezzo d'un taglio mediano della cute si arrivava sopra la tiroide ectopica, che abbiamo trovato sempre di aspetto e dimensione normali, e la si esportava. Pochi giorni dopo, in un caso nelle ventiquattro ore, gli animali presentavano i sintomi della cachessia e in un tempo più o meno lungo morivano.

Daremo un esempio di queste esperienze che vennero fatte, lo ripetiamo, dodici volte con costante risultato.

**Esperienza N. 86.**

*11 aprile 1889.* — Cane bastardo adulto del peso di Kg. 6,300. — Si esporta il lobo sinistro della tiroide, e dopo avere isolato e stirato all'infuori il lobo destro, si cuciono al dissotto di esso e fra loro i muscoli anteriori del collo in modo da fissare il lobo rimasto immediatamente sotto la cute sulla linea mediana del collo. La ferita cicatrizza rapidamente; dopo un mese, durante il quale l'animale si mantenne sempre in ottime condizioni, tanto da raggiungere il peso di Kg. 7,950 si mette a nudo il lobo ectopico che ritroviamo immediatamente al disotto della cute, di grandezza, di colore, di consistenza perfettamente normali. Esso era circondato da un tessuto connettivo compatto, e i muscoli sottoposti avevano perfettamente aderito fra di loro, lasciando soltanto una stretta lacuna attraverso la quale passavano i vasi tiroidei.

Questo lobo ectopico viene esportato e già all'indomani possiamo notare delle manifeste contrazioni fibrillari agli arti anteriori ed al

collo ed una notevole dispnea e disfagia. L'animale va peggiorando e muore dieci giorni dopo l'esportazione del lobo ectopico. All'autopsia si nota una raccolta di pus che dalla regione tiroidea sinistra si era fatta strada sotto la cute attraverso i muscoli del collo; a destra invece, dove si era reso ectopico il lobo tiroideo corrispondente, non si nota alcuna traccia di suppurazione ed i tessuti sono in perfetto stato normale.

Questa esperienza ha, come si vede, un carattere molto significativo, perchè mentre l'esportazione d'un lobo da un lato con forte suppurazione, e il dislocamento dell'altro lobo non avevano prodotto nessun effetto, bastava poi l'esportazione d'un lobo tiroideo sottocutaneo per provocare i fenomeni gravissimi che uccidevano l'animale. E ricordiamo di nuovo come gli stessi fatti si riscontrassero tal quali anche quando tutta l'operazione ebbe un decorso perfettamente asettico. Il processo dell'ectopia d'una tiroide e dell'esportazione dell'altra non diede alcun effetto neppure in un cane nel quale erano state legate un mese prima le due carotidi ed il vago sinistro a livello della tiroide. Quest'ultima operazione aveva provocato l'adesione del lobo sinistro del corpo tiroide col fascio vago carotideo, dimodochè la lesione operatoria doveva essere più grave in questo caso che per una ordinaria tiroidectomia.

A questi fatti che già per sè stessi escludono che i fenomeni conseguenti alla tiroidectomia siano da considerarsi come eventuali risultati del trauma operatorio, dipendenti da speciali rapporti anatomici, possiamo aggiungere altre esperienze che ci conducono alla stessa conclusione delle precedentemente esposte.

Per esagerare le condizioni che secondo il Munk provocano i fenomeni della cachessia nei cani stiroidati, noi abbiamo isolato in un cane i due lobi della tiroide e sottoposto a questi dei cuscinetti di cotone imbevuti di trementina. Al terzo giorno dall'operazione i bordi della ferita cutanea avevano aderito fra loro. Si riapre allora la ferita e si svuota una forte raccolta di pus che si era fatta al collo. I cuscinetti di cotone vengono poi sostituiti da due pezzetti di spugna infetta. All'in-

domani si tolgono le spugne, si fa uscire il pus di nuovo formato, si disinfetta la ferita e si medica accuratamente. Il cane muore sette giorni dopo l'operazione senza aver presentato alcuno dei fenomeni caratteristici degli animali stiroidati. All'autopsia si rivela una forte suppurazione tutto attorno alle tiroidi ed una raccolta di pus nel cavo pleurico.

A questa esperienza possiamo aggiungerne un'altra fatta nello stesso indirizzo.

**Esperienza N. 42.**

*29 maggio 1889.* — Cane da pagliaio, di Kg. 11,100. — Si esporta il lobo destro della tiroide e si rende ectopico il sinistro. Prima di fissarlo sotto la cute si isolano in quest'ultimo il più perfettamente possibile i rami vascolari strappando tutte le fibre nervose che li accompagnano, e lacerando la capsula e tutto il tessuto connettivo circostante. Quest'animale ci presenta un'estesa e profonda suppurazione in tutta la regione del collo, e ciò non ostante dopo diciotto giorni dall'operazione non ci dà alcuno dei fenomeni conseguenti alla tiroidectomia. Essendo però l'animale molto depresso, in conseguenza del processo suppurativo, non crediamo opportuno attendere ulteriormente, e gli esportiamo la tiroide ectopica. Dopo sei giorni da questa operazione l'animale muore coi caratteristici sintomi della cachessia.

E qui crediamo opportuno di far notare come nei moltissimi cani da noi stiroidati non ci sia mai riuscito di poter riscontrare il rapporto osservato dal Munk fra il decorso della cicatrizzazione e i fenomeni presentati consecutivamente dall'animale. Anzi, per caso strano, l'unico cane che si manifestò immune alla tiroidectomia fu uno dei pochissimi nei quali ebbimo a deplorare un inconveniente operatorio. Eccone sommariamente la storia:

**Esperienza N. 8.**

*29 novembre 1889.* — Cagna bianca adulta di Kg. 6,770. — Si esportano ambedue le tiroidi. Durante l'operazione si lede inavvertentemente una grossa diramazione dell'arteria tiroidea che pro-

voca un' emorragia abbastanza forte. Ad onta di questo inconveniente operatorio che ritardò di molto la cicatrizzazione, l'animale non presentò mai alcun fenomeno di cachessia, che anzi crebbe di peso fino a raggiungere i Kg. 7,410. Un mese dopo venne operato per altre esperienze, quando era ancora perfettamente sano.

Una nuova prova del fatto che i fenomeni di cachessia strumipriva non debbono essere considerati come risultanti da stimoli che partendo dalla regione tiroidea si irradiano al resto dell'organismo lungo le vie nervose, viene dimostrato dal fatto, già osservato dallo stesso Munk, che la sezione del midollo spinale non toglie la partecipazione del treno posteriore alle manifestazioni morbose.

Abbiamo ripetute queste esperienze ottenendo gli stessi risultati. In un cane nel quale il midollo spinale era stato tagliato a livello dell'ultima vertebra dorsale, e che dopo qualche giorno aveva subìto la completa tiroidectomia, abbiamo notato come il treno posteriore presentasse dei crampi clonici più frequenti ed energici di quelli del treno anteriore. L'autopsia ci confermava la completa sezione del midollo spinale.

In un altro cane nel quale avevamo paralizzato completamente il treno posteriore colla sezione del midollo spinale portata sulla prima vertebra lombare, abbiamo veduto che dopo la tiroidectomia, il treno paralizzato non solo presentava contrazioni fibrillari e crampi, ma partecipava pure alle convulsioni epilettoidi. Il Munk spiega il fatto sovra esposto, ammettendo che le modificazioni provocate dalla tiroidectomia sul ritmo cardiaco e respiratorio portino tali profondi cangiamenti nella crasi sanguigna da influire sulla nutrizione e quindi sulla funzionalità del midollo spinale lombare indipendentemente dalla sua continuità anatomica e funzionale coi centri superiori. A questa spiegazione possiamo obbiettare coll'Ewald, come non sempre il ritmo respiratorio e cardiaco partecipino alla complessa sintomatologia presentata dagli animali stiroidati, e come in ogni modo questi due elementi funzionali non siano sempre così profondamente modificati da permetterci di stabilire un nesso causale necessario fra i

fenomeni della cachessia e le modificazioni del circolo e del respiro.

A proposito delle quali si può affermare come esse possano essere, a seconda dei casi, di ordine affatto diverso. Infatti, mentre, per esempio, il Drobnick osserva in un caso un notevole rallentamento della frequenza cardiaca, noi per contro abbiamo avuto occasione di notare un fatto del tutto contrario. Così in un cane che normalmente aveva da 100 a 110 pulsazioni per minuto, si ebbe un aumento della frequenza cardiaca da 135 a 150 dopo la tiroidectomia; e in un altro cane nel quale la norma della frequenza cardiaca era da 108 a 110, durante gli accessi si osservarono da 130 a 150 pulsazioni per minuto. Per quanto spetta al ritmo respiratorio possiamo fare le stesse considerazioni. Non sempre infatti abbiamo veduto profonde modificazioni nella meccanica del respiro, nè questi cangiamenti erano sempre nello stesso senso. Alcune volte abbiamo visto affrettarsi, altre volte rallentarsi il ritmo respiratorio, altre volte ancora presentare la forma periodica osservata dal Colzi. Sicchè non possiamo dare alle modificazioni del ritmo cardiaco e respiratorio l'importanza attribuita ad esse dal Drobnick e sopratutto dal Munk.

A dimostrare sempre più l'indipendenza dei fenomeni da noi osservati dalle lesioni locali, contribuisce un'osservazione che tenderebbe anche a dimostrare la possibilità, eventuale almeno, di un vicariamento funzionale fra tiroide e milza.

Ecco la narrazione sommaria di detta esperienza:

### Esperienza N. 4.

*29 novembre 1888.* — Cane bastardo a lungo pelo, del peso di Kg. 5,910.

Gli vengono introdotte nella cavità peritoneale le tiroidi appena estirpate ad un altro cane; l'animale sopporta perfettamente bene l'operazione presentando solo una scarsissima suppurazione dei bordi cutanei della ferita. Il giorno 12 dicembre vedendolo perfettamente ristabilito (pesava Kg. 6) si esportano con ogni cura antisettica le

due tiroidi al collo. L'animale guarì per prima intenzione e non presentò mai fenomeni di cachessia stumipriva. Un mese dopo l'estirpazione delle tiroidi, il peso del corpo aveva raggiunto i Kg. 7,380. Si esporta allora la milza; l'operazione riesce senza alcun inconveniente; la ferita presenta un corso perfettamente normale ed asettico. Ciò non ostante tre giorni dopo l'animale comincia a mostrarsi abbattuto; il 17 di gennaio si nota una contrattura dell'arto anteriore di destra, contrazioni fibrillari, vomiturazioni ed uno stato di abbattimento; l'animale non mangia. Il giorno 19, l'animale presenta scosse, il caratteristico prudore alle narici ed una congiuntivite purulenta. Continua in questo modo fino al giorno 22, nel quale le condizioni si avviano ad un miglioramento, sinchè il giorno 24 si può dire in istato perfettamente normale. Il giorno 29, essendo in ottime condizioni, viene operato di completa castrazione. L'animale non presenta nei giorni successivi alcun fenomeno morboso degno di nota, anzi aumenta progressivamente di peso, fino a raggiungere i Kg. 7,880.

Il giorno 13 aprile gli vengono estratti dalla carotide 150 cmc. di sangue; l'animale non presenta alcun sintomo degno di nota. Nel giorno successivo si tolgono da una arteria crurale altri 150 cmc. di sangue, che vengono sostituiti con eguale quantità di liquido sanguigno defibrinato, estratto pochi momenti prima ad un cane che presentava dei gravissimi fenomeni per tiroidectomia. Nei giorni successivi a questa operazione fu molto abbattuto; ebbe conati di vomito, una disfagia considerevole, delle contrazioni fibrillari in tutto il corpo, delle contrazioni muscolari localizzate agli arti posteriori ed una andatura atassica.

Il giorno 19 aprile sono scomparsi quasi tutti i fenomeni notati precedentemente, l'animale è però molto depresso psichicamente; mangia ma con difficile deglutizione e presentando qualche sforzo di vomito. Il respiro è piuttosto frequente. L'indomani riappare la frequenza del vomito, s'aumenta la difficoltà di deglutizione, ricompaiono le contrazioni fibrillari e continua in questi periodici accessi fino al giorno 27, nel quale comincia a ristabilirsi veramente. Infatti da quel giorno il peso del suo corpo che era caduto a Kg. 7,300, comincia ad aumentare di nuovo.

Il 4 del mese di maggio gli si estraggono 230 cmc. di sangue e si iniettano nel suo circolo 150 cmc. di una soluzione fisiologica di cloruro di sodio, che viene seguita da una nuova sottrazione di 130 cmc. del liquido in circolo. Gli vengono poi iniettati 350 cmc. di sangue defibrinato estratto immediatamente prima da un cane in accesso di cachessia stumipriva. Dopo l'operazione l'animale si

presenta abbattuto, ma non dimostra alcun fenomeno notevole. Nei giorni successivi si ristabilisce rapidamente.

Il giorno 14 delle stesso mese si tenta una nuova abbondante sottrazione di sangue, ma l'animale muore sotto l'operazione. Per un'inavvertenza dell'inserviente non si potè fare l'autopsia.

Questo cane presenta molti fatti di importante significato; prima di tutto ci dà occasione di portare un contributo alla osservazione fatta da Schiff, e contraddetta da altri, che un innesto fatto nell'addome colle tiroidi di un altro cane può rendere immune un animale dagli effetti della tiroidectomia; a meno di non voler ammettere che questo cane fosse fra quelli rari che sono refrattari agli effetti di questa operazione; interpretazione poco probabile quando si pensi ai fenomeni presentati poi da questo animale in conseguenza della splenotomia e della trasfusione. Questa esperienza ci mostra poi come in un cane nelle sopradette condizioni di immunità possa la milza essere considerata come eventuale organo di vicariamento. Senza voler entrare nella questione tanto dibattuta dei rapporti funzionali fra milza e tiroide, non possiamo però attribuire, come invece fece il Drobnick, l'apparire dei fenomeni di cachessia dopo la splenotomia agli effetti eccitanti del trauma operatorio, perchè l'animale aveva già subìto una laparotomia ed una completa tiroidectomia, senza presentare questi fenomeni, e tollerava poi la castrazione senza nessun notevole disturbo. Finalmente noi osserviamo in questo cane il fatto importante di accessi simili a quelli della cachessia strumipriva determinati dalla trasfusione di sangue tolto ad un animale stiroidato. Questi fenomeni non possono neppure essi essere attribuiti al semplice atto della trasfusione come tale, in quanto che noi vediamo come questo animale dopo essere guarito da questi accessi, possa subire con relativa indifferenza delle trasfusioni molto più gravi. Forse le prime trasfusioni avevano sviluppato vieppiù in questo animale le attitudini a resistere alle cause d'accesso.

A dare maggior valore ai postulati che sorgono di naturale conseguenza dai fatti sovraesposti, servono le esperienze da

noi istituite intorno alla sostituzione di sangue, alla lavatura dell'organismo, ed alla anemizzazione degli animali stiroidati. Eccone un esempio:

**Esperienza N. 81.**

*20 marzo 1889.* — Cagna del peso di Kg. 4,50. — Si estirpa la tiroide destra e si rende ectopica la sinistra. L'animale si presenta sempre in ottime condizioni. Il giorno 11 aprile si esporta la tiroide ectopica che si trova immediatamente al di sotto della cute, di volume, di consistenza e colore normale. L'operazione riesce facilmente, non essendovi che poche e leggerissime aderenze. Il cane pesava al momento dell'operazione Kg. 4,750. Il giorno 13 si nota la comparsa dei fenomeni tipici dei cani stiroidati, contrazioni fibrillari, scosse muscolari, vomito, dispnea, ecc. Il giorno 14 i sintomi si aggravano; il peso del corpo è disceso a Kg. 4,270. Si noti che mentre l'estirpazione d'una tiroide e lo spostamento dell'altra avevano provocato una diminuzione di peso di soli 260 grammi in 5 giorni, l'estirpazione sottocutanea della tiroide ectopica portava fra le altre conseguenze una diminuzione di 480 grammi in 3 giorni. Essendo l'animale nelle gravi condizioni sovràdescritte gli si tolgono 150 cmc. di sangue, circa la metà del liquido sanguigno circolante, e si sostituiscono con una egual massa di sangue defibrinato tolto poco prima ad un cane normale. Subito dopo questa sostituzione di sangue possiamo notare un notevole miglioramento nel nostro animale, od è solo dopo 2 giorni che ricompaiono i femeni della cachessia. Gli si tolgono allora 80 cmc. di sangue, che vengono sostituiti da circa 120 grammi dello stesso liquido iniettato da un cane normale per trasfusione diretta da arteria a vena. Subito dopo l'operazione si osserva un notevolissimo miglioramento; l'animale non si lamenta più, sono scomparse le contrazioni fibrillari e le scosse, scomparsa la dispnea, l'animale cammina benissimo. Questo stato apparentemente normale dura per 48 ore, dopo le quali ricompaiono i fenomeni già più volte descritti. Si osserva che le ferite fatte per le trasfusioni cicatrizzano molto rapidamente, e che i fenomeni ricomparsi sono di minore importanza di prima. In seguito però l'animale si aggrava di nuovo per morire il giorno 25 durante la notte.

Queste esperienze di trasfusione furono fatte parecchie volte con metodi diversi; o direttamente dalla carotide d'un cane

sano alla giugulare del cane stiroidato e prima anemizzato con un forte salasso; o indirettamente iniettando nel cane stiroidato ed anemizzato del sangue defibrinato di cane normale; od infine reciprocamente mettendo in rapporto in modo rispettivo ed inverso le carotidi e le giugulari di un cane normale e d'uno stiroidato, come già fece il Colzi presso il Luciani. In tutti questi casi abbiamo osservato costante l'effetto della attenuazione o della scomparsa temporanea dei fenomeni morbosi in cani stiroidati e per la semplice sottrazione di sangue, o meglio per la iniezione di altro liquido sanguigno normale. Per contro soltanto una volta fra parecchi tentativi ci riuscì di osservare il fatto contrario, la comparsa cioè dei fenomeni in questione in un animale normale dopo la iniezione di sangue tolto ad un animale in cachessia strumipriva; e fu il caso precedentemente descritto col numero d'ordine 4 a pag. 11. In esso abbiamo veduto come un cane da lungo tempo senza tiroidi e senza milza potesse presentare i fenomeni comuni agli animali stiroidati in conseguenza della trasfusione di sangue tolto ad un animale in accesso di cachessia strumipriva.

Queste esperienze fatte sulle trasfusioni potrebbero essere portate in appoggio della dottrina di Albertoni e Tizzoni, che attribuiscono i fenomeni della tiroidectomia ad una diminuita capacità respiratoria dei globuli rossi. Si comprende in questo caso facilmente come la sostituzione di sangue anormale con sangue fisiologico possa attenuare e fare scomparire temporaneamente i fenomeni morbosi. Questa dottrina già resa poco attendibile dall'azione attenuante del salasso, che noi abbiamo osservato, viene contraddetta inoltre dalle nostre esperienze fatte colla lavatura dell'organismo. Eccone un esempio:

**Esperienza N. 37.**

*11 maggio 1889.* — Cane adulto del peso di Kg. 7,950. — Gli viene tolta la tiroide ectopica residua. Il giorno dopo presenta delle manifeste contrazioni fibrillari, principalmente agli arti anteriori ed al collo, dispnea e disfagia. Il 14 l'animale si è di molto aggravato;

sono accentuate le scosse muscolari e le contrazioni fibrillari diffuse; si hanno accessi convulsivi, incapacità a reggersi in piedi, starnuto frequente, disfagia e fortissima dispnea. Gli si estraggono da una carotide 270 cmc. di sangue, che vengono sostituiti con egual volume di soluzione fisiologica di cloruro di sodio iniettato in una giugulare esterna. Dopo l'operazione si osserva un miglioramento notevole; i sintomi suddescritti scompaiono e l'animale dimostra un benessere relativo che dura per 4 giorni, il doppio in durata del miglioramento ottenuto nell'altro animale sopracitato colla trasfusione di sangue normale. Infatti è soltanto al mattino del 18 che appaiono delle leggiere contrazioni fibrillari ai muscoli della faccia e del collo; però continua a mangiare. Nei giorni successivi lo stato suo man mano si aggrava, ed il giorno 22 viene trovato morto nella sua cuccia.

Queste esperienze della lavatura dell'organismo furono fatte parecchie volte e sempre coi medesimi risultati. Esse portano un forte appoggio alla dottrina che attribuisce la cachessia strumipriva all'accumularsi nel sangue d'una sostanza tossica per i centri nervosi, mentre contraddicono indiscutibilmente all'opinione di Albertoni e Tizzoni. La quale del resto è ben lungi dall'essere attendibile. Il fatto riscontrato da questi investigatori della diminuita quantità di ossigeno nel sangue degli animali stiroidati lungi dall'essere considerato come causa dei fenomeni in questione, può essere meglio compreso come effetto delle scosse tetaniche e delle eventuali modificazioni del circolo e del respiro; mentre esso non dimostra per nulla che nelle ematie sia menomata la capacità di assimilare l'ossigeno. Ai fatti ed alle argomentazioni sovraesposte che militano contro l'opinione dell'Albertoni e Tizzoni possiamo aggiungere alcune altre esperienze nelle quali abbiamo in altro modo diminuito la capacità respiratoria del sangue, senza notare mai dei fenomeni simili alla cachessia strumipriva. E fu quando per altro scopo abbiamo avvelenato profondamente con ossido di carbonio dei cani sino a rendere molto evidente la reazione della carbossiemoglobina col metodo di Kunkel (1). In questi casi nei quali si era in realtà

(1) Kunkel, « Ueber Kohlenoxydvergiftung und Nachweis » (*Centralblatt für Physiologie*, 1889, S. 651).

profondamente lesa la capacità respiratoria dei corpuscoli rossi, non ebbimo mai ad osservare quel complesso di fenomeni che sono caratteristici degli animali stiroidati.

E giacchè siamo su questo argomento dei supposti rapporti fra la capacità respiratoria del sangue e la cachessia strumipriva ricordiamo il cane citato al numero d'ordine 44, nel quale sembra che la profonda anemia possa aver dato all'animale una relativa immunità alla tiroidectomia, forse perchè esso diminuisce l'intensità del ricambio materiale per il quale si formerebbe la supposta sostanza tossica che si può considerare come causa della cachessia strumipriva.

Alle esperienze sopracitate possiamo aggiungere quelle fatte in tre cagnolini della età di tre giorni operati contemporaneamente di tiroidectomia. Nel 1° si ebbe durante l'operazione una forte emorragia; la ferita suppurò e tanto che si dovettero togliere i punti di sutura, e medicare col iodoformio. L'ottavo giorno dall'operazione cominciò a presentare delle convulsioni e morì in giornata. Nel 2° cagnolino l'operazione era riuscita perfettamente; fino al 10° giorno l'animale si presentò in condizioni normali, aumentando continuamente di peso; all'11° giorno era morto. Nel 3° cagnolino si ebbe a notare durante l'esperienza come i due lobi tiroidei fossero riuniti da un istmo che all'osservazione microscopica rivelava la struttura della tiroide. L'animale dopo tre giorni moriva coi soliti sintomi, e all'autopsia si potè osservare come non vi fosse nel campo operatorio la menoma traccia di infiammazione, e come i tessuti circostanti si presentassero in condizioni perfettamente normali. Si noti che questo cagnolino, il quale presentava un istmo tiroideo, morì assai prima degli altri. Non si potrebbe forse sospettare un rapporto fra la maggior sensibilità di quest'animale alla tiroidectomia e la presenza di un istmo che poteva contribuire a dare alla tiroide una maggiore attività funzionale? Aggiungeremo come il quarto cagnolino nato dalla stessa matrice e non operato, crebbe e vive tuttora sanissimo.

Queste esperienze sui cagnolini neonati non si conciliano

colla dottrina del Munk, perchè la morte avvenne nei due primi cagnolini in seguito agli stessi fenomeni e presso a poco nello stesso tempo, benchè il decorso della cicatrizzazione della ferita fosse molto diverso. Inoltre osserviamo che in essi comparvero i fenomeni della cachessia con un ritardo dall'operazione maggiore di quello presentato dalla media dei cani adulti operati nello stesso modo.

A questo proposito ricordiamo come il Munk sostenga che la differenza nel modo di sopportare la tiroidectomia fra il cane ed il coniglio, per esempio, sta sopratutto nella maggiore attitudine del primo agli accessi convulsivi. Ora se la diatesi spastica avesse nel determinismo della cachessia l'importanza che le attribuisce il Munk non dovrebbero i cani neonati presentare i fenomeni in questione prima degli animali adulti? Tanto più che alla maggiore diatesi spastica si aggiunge il fatto che il processo della cicatrizzazione decorre più rapidamente in quelli che in questi.

A proposito della importanza della diatesi spastica nel determinismo della cachessia strumipriva abbiamo operato di tiroidectomia due coniglini neonati per vedere se per la loro maggiore attitudine alle convulsioni in confronto agli adulti, essi ci dessero qualche manifestazione morbosa in conseguenza della estirpazione del corpo tiroide. Questi animali non ci presentarono dopo l'operazione alcun fenomeno di carattere convulsivo. Uno di essi morì poi dopo due mesi per cause estranee all'estirpazione della tiroide; l'altro vive ancora e crebbe benissimo.

Come corollario a questo lavoro aggiungiamo che mai ci riuscì di poter riscontrare quanto afferma lo Schiff che cioè l'estirpazione delle tiroidi fatta l'una dopo l'altra, a lungo intervallo, non porti seco alcun effetto; cosa del resto già contraddetta da altri. In esperienze di questo genere gli animali ci sono sempre morti, anche quando l'intervallo di tempo fra l'estirpazione d'un lobo e quella dell'altro era di più d'un mese; anche quando la seconda tiroide si trovava in condizioni non del tutto normali, essendo stata portata immedia-

tamente al di sotto della cute. Fatto questo della ectopia che avrebbe dovuto aumentare l'evidenza dell'osservazione di Schiff, esagerando lo sviluppo di quel vicariamento che egli suppone.

Quest'ordine di ricerche era stato fatto allo scopo di vedere se per avventura l'estirpazione d'un lobo della tiroide provocando forse un aumento nella funzione dell'altro lobo producesse in questo delle modificazioni rilevabili. Ma per vero dire le ricerche istologiche che abbiamo fatto in proposito non ci hanno mai dimostrato alcuna differenza fra le due tiroidi estirpate in tempi diversi, come era già dal punto di vista macroscopico riconosciuto da altri. Invece abbiamo potuto riscontrare dei processi degenerativi nei centri nervosi, sui quali uno di noi farà uno speciale lavoro.

---

Concludendo, noi dobbiamo anzitutto riconoscere che l'argomento della funzione della tiroide si presenta ancora circondato da molte incognite e che nessuna delle dottrine emesse sino ad ora potrebbe resistere completamente ai colpi d'una critica severa. Ci sembra però di non trascendere se dall'accordo esistente fra i nostri risultati e quelli della massima parte dei nostri antecessori nell'argomento noi ricaviamo la persuasione che i fenomeni conseguenti alla tiroidectomia siano con molta probabilità dipendenti dalla eliminazione della funzione tiroidea, e che gli effetti di questa eliminazione consistano in una modificazione della crasi sanguigna per l'accumularsi in circolo di un materiale tossico per i centri nervosi. Non vogliamo per questo escludere che le lesioni collaterali possano in parte contribuire alla complessa sintomatologia presentata dai cani stiroidati.

Genova, 6 luglio 1889.

---

## *Lavori consultati.*

1. M. Schiff, « Résumé d'une série d'expériences sur les effets de l'ablation des corps thyroïdes » (*Revue médical de la Suisse Romande*, 1884, N. 2).
2. Sanquirico e Canalis, « Sur l'extirpation du corps thyroïde » (*Arch. italiennes de Biologie*, 1884, t. V, p. 390).
3. M. Schiff, « Résumé d'une nouvelle série d'experiences sur les effets de l'ablation des corps thyroïdes » (*Revue méd. de la Suisse Romande*, 1884, N. 8).
4. G. Tizzoni, « Sulla splenectomia nel coniglio e sulla mancanza di rapporti funzionali fra la milza e la tiroide » (*Archivio per le Scienze mediche*, 1884, vol. VIII, n. 13).
5. F. Colzi, « Sulla estirpazione della tiroide » (*Sperimentale*, 1884, fasc. VIII).
6. Albertoni e Tizzoni, « Sugli effetti dell'estirpazione della tiroide » (*Arch. per le Scienze Mediche*, 1886, vol. X, n. 2).
7. F. Fuhr, « Die Extirpation der Schilddrüse » (*Arch. für experimentelle Pathol. und Pharmakologie*, 1886, B. XXI, S. 387).
8. Piana, « Delle tiroidi aortiche nei cani » (*Gazzetta degli Ospitali*, 1886, n. 42, p. 331).
9. M. Rogowitsch, « Contribution à la Physiologie de la glande thyroïde » (*Arch. slaves de Biologie*, 1887, t. III, p. 249).
10. I. R. Ewald, « Versuche über die Function der Thyroidea des Hundes » (*Berliner Klinische Wochenschrift*. 1887, n. 11).
11. A. Herzen, « Des effets de la Thyroïdectomie » (*Bull. Soc. Vaud. sc. nat.*, XXIII, 95, 1887).
12. Sanquirico ed Orecchia, « Conseguenze della estirpazione della ghiandola tiroide nell'agnello e nella volpe » (*Boll. della Società tra i cultori delle scienze mediche*, anno V, n. 6, 1887).
13. H. Munk, « Untersuchungen über die Schilddrüse » (*Sitzungsberichte der Konigl. Preuss. Akad. der Wissensch. zu Berlin*, 1887, XL).
14. A. Carle, « Ueber die Extirpation der Schilddrüse ». (*Centralblatt für Physiol.*, 1888, n. 9).
15. H. Munk, « Weitere Untersuchungen über die Schilddrüse » (*Sitzungsberichte der königl. Preussisch. Akademie der Wissensch. zu Berlin*, 1888. XL).
16. Th. Drobnick, « Experimentelle Untersuchungen über die Folgen der Extirpation der Schilddrüse » (*Arch. für experim. Pathol. und Pharmakol.*, 1888, B. XXV, 136).
17. Rogowitsch, « Sur les effets de l'ablation du corps thyroïde chez les animaux » (*Arch. de Physiol. norm. et Pathol.*, 1888, p. 419).
18. I. R. Ewald, « Weitere Versuche über die Function der Thyroidea » (*Berl. Klin. Wochenschr.*, 1889, n. 15).
19. Fuhr, « Experimentelle Untersuchungen über die Folgen der Extirpation der Schildrüse. Einige Bemerkungen zu der Arbeit Th. Drobnick's » (*Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol.*, 1889).

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XIII. N. 18.

# CONTRIBUTO

SOPRA

# L'ESISTENZA DELLO ZUCCHERO E DELL'ALLANTOINA

## NELL'ORINA E NEL LIQUIDO DELL'ASCITE

## NELLA CIRROSI DEL FEGATO

PER

**R MOSCATELLI**

In un piccolo numero di casi di cirrosi del fegato è stato trovato con certezza lo zucchero nell'orina. Colrat (1) pel primo riferisce due casi di cirrosi del fegato nei quali compariva glicosuria dopo l'ingestione di sostanze amidacee, di bevande zuccherine, uva, ecc. Lépine (2) ha veduto durare 6 giorni in un cirrotico questa glicosuria prodotta dall'alimentazione, nel mentre ha cercato indarno di produrla artificialmente in altre malattie del fegato, e Quincke (3) ha osservato la glicosuria nella cirrosi anche coll'alimentazione ordinaria. Ma la glicosuria prodotta dall'alimentazione non si può considerare come sintoma patognomenico della cirrosi del fegato, perchè è stata osservata solamente in casi isolati (4) ed io in un caso eccellente non ho mai potuto ottenere dalle orine nessuna delle reazioni dello zucchero, anche dopo abbondante ingestione di sostanze amidacee, zucchero, ecc.

---

(1) Colrat, « De la glycosurie dans les cas d'abstructions partielle ou totale de la veine porte » (*Lyon Méd.*, 1875, N. 15).
(2) *Gaz. Méd. de Paris*, 1876, N. 11, p. 123.
(3) *Berliner klin. Wochenschr.*, 1876, N. 38.
(4) Quincke, l. c., p. 548. Hardy (*Gaz. Méd.*, 4 Jan. 1879).

Nel medesimo caso di cirrosi del fegato ho constatato la presenza dello zucchero nel liquido dell'ascite colle reazioni di Trommer, di Böttcher, del nitrato d'argento, dell'indigo-carminio e colla prova del fermento. La reazione di Böttcher venne fatta colla modificazione di Brücke (1) ed ho potuto constatare la presenza di ambedue i prodotti della decomposizione dello zucchero, l'acido carbonico e l'alcool. Il dosamento fatto col liquido di Fehling mi diede grammi 0,15 °/₀ di glucosio.

Inoltre ho cercato in questo transudato l'allantoina. Circa 6 litri di liquido vennero acidificati leggermente e fatti bollire (2) per precipitare le sostanze albuminose. Non essendomi riescito perfettamente, lasciai raffreddare il liquido e vi aggiunsi alcool in grande eccesso. Lasciai stare la mescolanza in sito fresco per qualche tempo e filtrai. In questo modo mi riescì di separare completamente le sostanze albuminose. Precipitai il filtrato con una soluzione acquosa di nitrato acido di mercurio, raccolsi il precipitato sopra un filtro a pieghe e lo lavai con acqua fredda. Quindi il precipitato venne mescolato con acqua, decomposto con idrogeno solforato e filtrato. Aggiunsi al filtrato chiaro un poco d'ammoniaca e poi lo ridussi ad un piccolo volume sopra il bagnomaria. Filtrai di nuovo, il liquido chiaro venne precipitato con una soluzione ammoniacale di azotato d'argento e lasciato riposare per 24 ore. Raccolsi il sedimento sopra un filtro e lo lavai bene con acqua. Il sedimento venne mescolato con acqua e l'argento venne separato coll'idrogeno solforato. Finalmente evaporizzai il filtrato bagnomaria ed ottenni dei cristalli, i quali erano precisamente identici coi preparati di indubitabile allantoina, che avea misurato prima (3).

Questi cristalli si scioglievano molto difficilmente nell'acqua fredda, più facilmente nell'acqua bollente ed erano insolubili

(1) *Wien. acad. Sitzungsber.*, 1875, vol. 62, 2 Abth., Iuniheft.

(2) Hoppe-Seyler, *Handbuch der physiol. u. path. chem. Analysen.* V Aufl., p. 162.

(3) *Zeitschrift für Krystallographie*, vol. VIII, p. 505.

nell'alcool assoluto freddo e nell'etere assoluto freddo. Scaldai i suddetti cristalli in un tubo da saggio con potassa e sviluppossi ammoniaca. Feci bollire questi cristalli con ossido di rame ed acqua, secondo i dati di Gmelin (1) ed ottenni una soluzione bleu, da cui si formarono quei cristalli verdi (combinazione di 6 molecole di allantoina ed una molecola di CuO), che Schulze e Bosshard (2) non hanno potuto ottenere.

Laonde secondo l'esame chimico e cristallografico di questa sostanza è duopo ammettere che il liquido dell'ascite nella cirrosi del fegato contiene allantoina.

(1) Gmelin's, *Handbuch der Chemie*, Suppl., p. 936.
(2) *Zeitschrift für physiologische Chemie*, 1885, p. 424.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XIII. N. 19.

Istituto Farmacologico della R. Università di Palermo.

# SUL RAPPORTO
TRA
# LA PRESSIONE ARTERIOSA E LA FREQUENZA DEL CUORE

STUDIO SPERIMENTALE

DI

**Filippo Arturo FODERÀ**
Dottore in Medicina, Chirurgia e Scienze Naturali.

Molte sono le condizioni che modificano la frequenza dei battiti cardiaci; e lo studio di tali condizioni ha destato in ogni tempo l'attenzione di fisiologi eminenti.

Così il sesso, la statura, l'età, la temperatura esterna, il movimento, il riposo, influenzano in modo più o meno notevole la frequenza del cuore, come risulta dai lavori di Fleury (1), Bence-Iones (2), Dickinson, Dracke (3), Guy (4), Graves (5), ecc.

(1) Fleury, citato da Marey, « La Circulation du sang », 1881, p. 332.
(2) Bence-Iones e Dickinson, *Journal de Physiologie*, 1858, t. I, pag. 52.
(3) Dracke, citato da Valleix, « Traité de médecine pratique », t. I, p. 347.
(4) Guy, « On the effects produced upon the pulse by change of posture » (*Guy's Hosp. Reports*, 1838).
(5) Graves, « On the effects produced by posture on the frequence and character of the pulse » (*Dubl. Hosp. Reports*, 1834).

Si è tentato anche di stabilire qual relazione interceda tra le variazioni della pressione arteriosa ed il numero delle pulsazioni cardiache: dacchè l'accertamento di un nesso di causalità tra i mutamenti della pressione e la frequenza del cuore è del più alto interesse fisiologico e farmacologico.

Ma le ricerche istituite sul riguardo da illustri sperimentatori fornirono risultamenti del tutto opposti.

Le ultime esperienze rimontano al 1878: da quell'epoca, per quanto io mi sappia dalle ricerche che ho potuto statuire, nessun lavoro sperimentale si è fatto che valga a dirimere le accentuate divergenze tra le varie scuole; ditalchè ho stimato utile riprendere questo studio, nella speranza che nuovi sperimenti, condotti con tutta diligenza, e con l'aiuto dei mezzi d'indagine perfezionati di cui oggi disponiamo, possano concorrere alla soluzione del problema così controverso.

---

Haller (1) giudicava che il cuore lavora con tanta maggior frequenza, quanto maggiori sono gli ostacoli che incontra. Blackley (2) portava il medesimo pensamento, ed ammetteva una specie di vigilanza da parte del cuore, il quale tenderebbe sempre a dare al movimento del sangue un impulso rapido.

Le dottrine di Haller e di Blackley furono per lungo volger di tempo accettate dai fisiologi.

Nella seduta del 15 luglio 1861 il Marey (3) presentò all'Accademia delle Scienze un lavoro in cui segnalava l'influenza della pressione del sangue sulla frequenza dei battiti del cuore, e formulava così la legge che regola questa relazione: « Date eguali condizioni da parte dell'innervazione e della forza del

(1) Haller, « Elementa Physiologiae », t. II.

(2) Blackley, « On the Cause of the Pulse being affected by the Position of the Body » (*Dublin Journ. of Med. and Chirurg. Sciences*, 1834, vol. 2°, pag. 332).

(3) Marey, « Loi qui préside à la fréquence des battements du cœur » (*Comptes rendus*, 1861, — v. anche: « Physiologie médicale de la Circulation du sang », 1863.

cuore, la frequenza dei battiti di quest'organo è in ragione inversa della pressione del sangue arterioso ».

Il Marey fondava in allora la sua teoria sull'influenza esercitata sulla frequenza del cuore dal salasso, dalla statura, dall'atteggiamento del corpo, dalla compressione dell'aorta o delle arterie, dalla temperatura esterna, dall'attività muscolare: tentando di dimostrare che tutte queste condizioni agiscono primitivamente sulla pressione sanguigna e solo secondariamente sul cuore.

Ma la legge del Marey fu combattuta vivamente da Ludwig e Thiry (1), da Von Bezold (2), dai fratelli Cyon (3) e da Asp (4).

Per questi fisiologi i risultati ottenuti dal Marey dipenderebbero dall'essere in quelle esperienze intatti gli pneumogastrici, i quali, sovreccitati dall'eccesso di pressione del sangue nei centri nervosi, determinerebbero un rallentamento del cuore, di cui sono i nervi moderatori.

Ludwig, Cyon ed Asp sostennero anche di avere osservato questo rallentamento in alcune esperienze in cui gli pneumogastrici erano stati tagliati; ma spiegarono questo fenomeno, d'altronde eccezionale, come dovuto all'eccitazione dei monconi periferici di questi nervi.

Goltz prima (5), Ludwig e Thiry dopo, dimostrarono anche che lo acceleramento dei moti del cuore in seguito ad eccitazione del midollo, è un effetto secondario del grande stringimento dei grossi vasi arteriosi che questa eccitazione determina.

Von Bezold, sezionando trasversalmente il midollo spinale tra l'occipitale e l'atlante, notò un abbassamento della pres-

(1) Ludwig e Thiry, *Wiener Sitzungsberi*, Bd. 49.

(2) Von Bezold, *Untersuchungen aus dem Würzburger Laboratorium*, Heft I, Leipzig, — v. anche *Virchow's Arch.*, Bd. 14, e *Jahresbericht für* 1867. Erster Band. pag. 162 e seguenti.

(3) Cyon, *Arbeiten aus dem Physiol. Institut zu Leipzig*, 1866-75.

(4) Asp, *Berichte aus der physiol. Anstalt zu Leipzig*, 1867.

(5) Goltz, « Ueber die Druckverhältnisse im Innern des Herzens » (*Pflüger's Archiv*, t. XVII, 1878).

sione arteriosa, e secondariamente un rallentamento dei battiti cardiaci.

Bernstein (1) ritenne troppo assolute le dottrine di Marey e della scuola di Ludwig, e concluse che la legge del Marey è giusta ove gli pneumogastrici siano intatti, che se poi questi nervi vengono sezionati, le cose comportansi come stabilisce il Ludwig.

In tanta controversia, il Marey (2) volle eliminare qualunque influenza estrinseca al cuore, ed in una comunicazione, fatta all'Accademia delle Scienze nel 1873, riferì le esperienze in proposito eseguite su cuori di testuggini isolati.

Egli estirpava il cuore di una testuggine, lo adattava ad un apparecchio per la circolazione artificiale formato di tubi di cautchouc nel quale circolava sangue di vacca fresco. Da un serbatoio leggermente elevato questo sangue era portato per mezzo di un sifone nelle vene e nelle orecchiette: passando dai ventricoli nelle arterie il sangue era cacciato in tubi elastici che lo versavano di nuovo nel serbatoio.

Questi ultimi tubi rappresentavano le arterie ed i piccoli vasi; si potevano applicare ad essi differenti apparecchi registratori, e studiare così i fenomeni fisici di quella circolazione.

Così disposte le cose, il Marey per innalzare la pressione del sangue stringeva l'orifizio di scolo del sangue arterioso, ovvero elevava più o meno questo orifizio.

Nelle sue sperienze il Marey osservò rallentamento dei movimenti del cuore ad ogni innalzamento della pressione arteriosa, e viceversa.

Il Nawrocki (3), ripetendo le esperienze del Marey, non pervenne a risultamenti positivi: cosicchè giudicò che la pressione arteriosa forte o debole è senza influenza su la frequenza dei battiti del cuore.

---

(1) Bernstein, *Centralblatt f. Med. Wiss.* 1866.

(2) Marey, *Comptes rendus,* 1873, — v. anche: « La circulation du sang à l'état physiologique et dans les maladies ». Paris 1881.

(3) Nawrocki, « Ueber den Einfluss der Blutdruckes auf die Häufigkeit der Herzschlage » (*Beitr. zur Anat.*, 1875).

L'Heidenhain (1) invece, innalzando la pressione arteriosa, notò sui cuori estirpati acceleramento dei battiti: tuttavia se l'innalzamento della pressione era troppo considerevole, vide che il numero delle pulsazioni cardiache poteva di nuovo diminuire, mentre nello stesso tempo ne veniva disturbato il ritmo regolatore.

Non mi dilungo più oltre in questa esposizione: dirò solo che ancora oggi la controversia non è risoluta; e se da un canto la scuola francese tien per norma la legge del Marey, in Germania dall'altra tengono il campo i dettami di Haller, confortati dai lavori della scuola di Ludwig: ed uno dei più illustri fisiologi tedeschi, il Wundt (2), non esita a dichiarare che: « Evitando qualunque azione sui centri d'innervazione del movimento cardiaco estrinseci al cuore, quando la pressione si eleva si nota indefettibilmente acceleramento dei battiti cardiaci, e quando la pressione si abbassa si nota sempre rallentamento di questi movimenti ».

---

Le mie esperienze furono fatte su cuori di rana estirpati. Sezionavo da prima il midollo spinale a l'altezza delle prime vertebre cervicali, indi con uno stiletto acuminato distruggevo tutto il midollo.

Dissanguata la rana, mettevo a nudo il cuore e praticavo un'incisione nell'aorta sinistra, per la quale introducevo la canula cardiaca dolcemente sin nel ventricolo, avendo cura che l'estremità inferiore della canula non venisse a combaciare con la parete del ventricolo.

Assicurata la canula con una legatura, e passato un altro laccio per legare i vasi venosi, asportavo il cuore.

Con una pipetta riempivo accuratamente il viscere così isolato di una miscela fatta di sangue defibrinato di coniglio (1 parte) e di una soluzione di cloruro sodico al 0,75 °/₀ (2 parti).

(1) Heidenhain, « Studien des physiol. Instituts zu Breslau » (*Pflüger's Archiv*. Bd. 3 und 5).

(2) Wundt, « Traité de Physiologie ».

Fissavo poi il cuore al cardiografo di Williams modificato, previamente riempito della stessa miscela.

Il cardiografo di Williams modificato ha i vantaggi di offrire un sistema valvolare che simula perfettamente il meccanismo fisiologico, e di essere un apparecchio a circolazione continua.

Quindi in questo apparecchio la pressione rimane invariata, perchè il sangue che fluisce dal serbatoio vi ritorna in totalità, condizione che d'altra parte assicura la nutrizione del cuore.

Nel serbatoio del cardiografo facevo arrivare una corrente continua di aria, in modo da impedire ogni alterazione del liquido circolante che altrimenti sarebbe immancabilmente avvenuta per l'azione dell'acido carbonico sviluppato dal lavoro del cuore.

In tal modo il cuore può lavorare per molte ore senza presentare alcuna modificazione; condizione questa indispensabile per esser sicuri che qualsiasi variazione osservata nella frequenza o nel ritmo del cuore sia veramente dovuta alle influenze che si fanno agire.

Ponevo in relazione il cardiografo con un manometro a mercurio che portava una penna scrivente sulla carta senza fine, sulla quale un'altra penna, messa in moto da un apparecchio d'orologeria, segnava il tempo.

Tenevo immerso il cuore in un bagno della stessa miscela di sangue e soluzione sodica.

Regolavo la pressione arteriosa mediante una vite fissata al tubo rappresentante le arterie, e la pressione venosa dando una conveniente elevazione al serbatoio: misuravo poi entrambe le pressioni.

Facendo lavorare il cuore sotto la pressione arteriosa media, contavo il numero delle pulsazioni.

Quando la frequenza del cuore restava immutata per ogni unità di tempo, ed il ritmo cardiaco era assolutamente regolare, davo principio all'esperienza.

Per variare la pressione arteriosa innalzavo od abbassavo l'orifizio di scolo del tubo arterioso.

Ciò premesso, riassumo negli specchietti che seguono alcune delle esperienze fatte.

**1ª Esperienza.**

| Ore | Pressione arteriosa in cm. di sangue | Pressione venosa in cm. di sangue | Pulsazioni in 15″ |
|---|---|---|---|
| 2,44 | 15 | 13 | 10 |
| 2,47 | » | » | » |
| 2,51 | » | » | » |
| 2,53 | 27 | » | 10 1/2 |
| 2,55 | » | » | » |
| 2,57 | » | » | » |
| 2,59 | 30 | » | 11 |
| 3 » | » | » | » |
| 3, 5 | » | » | » |
| 3, 6 | 25 | » | 10 3/4 |
| 3,10 | » | » | 10 1/2 |
| 3,11 | 15 | » | 10 |
| 3,18 | » | » | » |
| 3,20 | » | » | » |
| 3,24 | 25 | » | 11 |
| 3,26 | » | » | 10 3/4 |
| 3,28 | » | » | 11 |
| 3,29 | 27 | » | 11 |
| 3,31 | » | » | » |
| 3,33 | 15 | » | 10 1/2 |
| 3,35 | » | » | » |

*NB.* Si sospende l'esperienza: il cuore continua a lavorare con molta regolarità.

**2ª Esperienza.**

| Ore | Pressione arteriosa in cm. di sangue | Pressione venosa in cm. di sangue | Pulsazioni in 15″ |
|---|---|---|---|
| 11,51 | 15 | 13 | 9 |
| 11,58 | » | » | » |
| 12,15 | » | » | » |
| 12,18 | 30 | » | 9 1/2 |
| 12,20 | » | » | » |
| 12,22 | » | » | » |
| 12,27 | 37 | » | 9 3/4 |
| 12,29 | » | » | 10 |
| 12,31 | » | » | » |
| 12,33 | 15 | » | 9 1/4 |
| 12,35 | » | » | » |
| 12,36 | 37 | » | 10 |
| 12,38 | » | » | » |
| 12,39 | 15 | » | 9 |
| 12,43 | » | » | » |

*NB.* Si sospende l'esperienza: il cuore continua a lavorare regolarmente.

Tutte le altre esperienze diedero risultamenti analoghi; credo quindi inutile riportarle.

Fo notare però che quando la pressione arteriosa era troppo forte, la frequenza del cuore tornava a diminuire, sino a che, arrivando la pressione al suo massimo, il cuore si arrestava in diastole.

La pressione arteriosa massima che i cuori di rana han potuto sopportare, nelle mie esperienze risultò di 96 cm. di sangue, sotto la qual pressione i cuori davano appena 3 o 4 battiti al minuto, sino all'arresto diastolico. — Nel contempo il ritmo cardiaco mostravasi profondamente turbato.

---

Dagli specchietti si rileva che sul cuore estirpato, ogni elevazione della pressione arteriosa determina un aumento della frequenza del cuore, e viceversa ogni abbassamento della pressione provoca una diminuzione della frequenza.

Restava a dimostrare per qual meccanismo la forte pressione arteriosa determina l'aumento del numero delle pulsazioni; dimostrazione che nessuno ha dato sin'oggi, se si eccettui l'ipotesi annunziata dal Von Bezold (1), non appoggiata del resto ad alcun fatto sperimentale, di cui terrò parola in appresso.

Sul cuore estirpato con le cautele già indicate non si ha da considerare che l'innervazione intrinseca del cuore e l'eccitabilità della fibra cardiaca: e però l'aumento delle pulsazioni in causa dell'innalzamento della pressione arteriosa potrebbe esser dovuto all'eccitamento dei gangli cardiaci acceleratori, a depressione dei gangli cardiaci moderatori, ovvero ad una eccitazione della fibra muscolare cardiaca.

Per risolvere il quesito, introdussi nell'esperienza un altro fattore, cioè il cloralio.

È noto che sotto l'azione del cloralio il numero delle pulsazioni cardiache diminuisce, e ciò tanto negli animali che si

(1) Von Bezold, l. c.

trovano in condizioni normali, quanto in quelli a cui preventivamente si sono tagliati gli pneumogastrici, ovvero paralizzati con l'atropina gli apparecchi moderatori cardiaci.

Gli effetti del cloralio sulla frequenza dei battiti, si manifestano del pari su cuori estirpati.

Quanto alla fibra muscolare cardiaca, i farmacologi ammettono che in un primo periodo il cloralio vi determini una leggera eccitazione (azione però molto passeggera, e che non coincide con la diminuzione di frequenza); in un secondo periodo invece è possibile che il cloralio deprima l'eccitabilità della fibra cardiaca.

Ma ad ogni modo quest'azione del cloralio sulla fibra cardiaca è assolutamente trascurabile in rapporto all'azione paralizzante assai manifesta sui gangli cardiaci acceleratori; d'altronde si sa che il cuore di rana già arrestato sotto l'influenza del cloralio torna a contrarsi per ogni eccitazione meccanica.

Delle varie esperienze fatte col cloralio, mi contento riportarne una sola, essendo le altre perfettamente concordanti.

**Esperienza.**

Estirpato il cuore e fissato al cardiografo, se ne constata la frequenza normale; indi si accerta che risponde nel modo consueto alle variazioni della pressione arteriosa, che cioè il numero dei suoi battiti aumenta innalzando la pressione arteriosa, e viceversa.

Con una pipetta si aggiunge goccia a goccia alla miscela di sangue e soluzione sodica in cui sta immerso il cuore, una soluzione di idrato di cloralio (10 cgr. in 4 gr. di acqua).

La difficoltà grandissima di questa esperienza è di non eccedere ne l'aggiunta del cloralio, poichè altrimenti si determina con assai facilità la paralisi del cuore. Io giudicavo sufficiente la quantità del cloralio, allorchè ottenuta una forte diminuzione di frequenza, il numero delle pulsazioni rimaneva costante in ogni unità di tempo e regolare il ritmo.

Nello spazio di un'ora circa, dopo la somministrazione di tutti i 10 cgr. di cloralio, si hanno le condizioni volute per l'esperienza.

La riassumo nello specchietto.

**Cuore cloralizzato.**

| Ore | Pressione arteriosa in cm. | Pressione venosa in cm. | Pulsazioni in 10″ |
|---|---|---|---|
| 5,20 | 11 | 9 | 4 |
| 5,22 | » | » | » |
| 5,23 | 28 | » | » |
| 5,24 | » | » | » |
| 5,25 | 11 | » | » |
| 5,27 | » | » | » |
| 5,28 | » | » | » |
| 5,30 | 28 | » | » |
| 5,31 | » | » | » |
| 5,32 | 11 | » | » |
| 5,33 | 28 | » | » |
| 5,34 | » | » | » |
| 5,36 | » | » | » |
| 5,37 | 11 | » | » |
| 5,39 | » | » | » |

*NB.* Si sospende: il cuore continua sempre a lavorare bene.

Emerge dall'esperienza che sul cuore cloralizzato i mutamenti della pressione arteriosa non determinano più variazioni di sorta nel numero dei battiti; e poichè, come poc'anzi ho accennato, il cloralio spiega la sua massima influenza sui gangli cardiaci acceleratori, se ne può dedurre che, deprimendo la eccitabilità dei gangli acceleratori cardiaci, la pressione arteriosa forte o debole rimane senza effetto sulla frequenza delle pulsazioni.

Con ciò resta dimostrato che la forte pressione arteriosa determina aumento del numero dei battiti per eccitamento dei gangli cardiaci acceleratori, e viceversa la debole pressione arteriosa diminuisce il numero delle pulsazioni per depressione degli stessi gangli.

Questa spiegazione, che io credo di avere sufficientemente dimostrato, era stata già proposta dal Von Bezold, il quale però non fece nessuna esperienza per comprovare la sua spiegazione, cosicchè dessa non ebbe altro valore che quello di una semplice ipotesi.

Tornando al meccanismo d'azione della pressione arteriosa sulla frequenza del cuore, non posso ammettere che essa determini soverchio eccitamento della fibra muscolare cardiaca e quindi aumento della frequenza, poichè, come già si è detto, sotto l'azione del cloralio per quanto si voglia ammetter depressa la fibra muscolare del cuore, essa resta pur sempre capace di rispondere ad ogni eccitamento; e però sul cuore cloralizzato l'innalzamento della pressione arteriosa avrebbe dovuto produrre aumento della frequenza, sebbene in proporzioni meno rilevanti, il che non fu osservato.

---

La legge del Marey, che le mie esperienze tendono a far rigettare, concordando in ciò con quelle del Ludwig e della sua scuola, se si eccettua l'esperienza già ricordata sul cuore di testuggine isolato, esperienza del resto contraddetta da Nawrocki ed Heidenhain, era poggiata sulla interpretazione degli effetti prodotti da varie condizioni sulla frequenza del cuore.

L'argomento più valido riportato dal Marey è il fatto, dimostrato sperimentalmente da Hales (1) per il primo, e constatato da tutti i fisiologi e dai clinici, che cioè ogni emorragia determina aumento della frequenza del cuore.

Il Marey (2) diceva: l'emorragia produce come primo effetto un proporzionato abbassamento della pressione arteriosa, e però l'aumento dei battiti che in caso di emorragia si nota, è niente altro che un coeffetto della scemata pressione arteriosa. Credeva di aver dimostrato ciò con la diminuzione dei battiti che si può produrre iniettando nuovamente sangue all'animale cui si era procurata l'emorragia.

Che l'emorragia determini come effetto immediato un abbassamento della pressione arteriosa, niuno certo vorrà negare: ma da ciò al considerare l'aumento dei battiti nei casi di

---

(1) Hales, « Hémostatique », pag. 15.
(2) Marey, l. c.

emorragia come effetto secondario dovuto alla scemata pressione arteriosa, ci corre.

E perchè non si dovrebbe ammettere che l'aumento del numero delle pulsazioni nei casi di emorragia sia dovuto ad un'influenza nervosa in seguito all'abbassamento della pressione arteriosa, ipotesi che ha dalla sua i fatti sperimentali?

Ed invero il Von Bezold con celebri esperienze ripetute poi da investigatori eminenti (e basti citare i nomi di Cl. Bernard e di Ludwig), dimostrò che quando si fa morire un animale per emorragia, e per eliminare l'influenza nervosa che apporta sempre la perdita del sangue si è avuto cura di sezionare preventivamente il midollo al collo, si osserva, contemporaneamente alla diminuzione della pressione arteriosa, una diminuzione nella frequenza del polso.

Un altro argomento messo avanti dal Marey è l'influenza che la temperatura esterna esercita sulla frequenza del polso.

È noto che il calore aumenta la frequenza del polso, il freddo la diminuisce.

Sénac (1) aveva già constatato questo fatto.

Blumenbach (2) assicura che nei Groenlandesi il cuore non dà che 30 o 40 battiti al minuto.

Delaroche (3) nei primi del nostro secolo, essendosi sottoposto per alcuni minuti all'azione di un'atmosfera riscaldata a circa 65°, constatò che il suo polso dava circa 160 battiti al minuto. Analoghe esperienze istituite da Fleury (4) diedero i medesimi risultati.

Leuret e Mitivié (5) in alcune ricerche fatte sugli alienati, trovarono che la frequenza del cuore è maggiore in estate, minore in inverno.

---

(1) Sénac, « Traité de la structure du cœur », t. I, pag. 322.

(2) Blumenbach, « Institutions physiologiques », 1797, p. 57.

(3) Delaroche, « Expériences sur les effets qu'une forte chaleur produit sur l'économie animale. Thèse ». Paris, 1806, pag. 33.

(4) Fleury, l. c.

(5) Leuret et Mitivié, « De la fréquence du pouls chez les aliénés », 1832.

Mignot (1), Lisle (2), Smith (3) con numerose osservazioni han confermato che la frequenza del cuore cresce col crescere della temperatura.

Marey ha voluto interpretare a suo modo questi fatti.

Il calore, egli dice, dilata i vasi; il freddo invece determina una costrizione vasale. La dilatazione dei vasi fa abbassare la pressione arteriosa, la costrizione invece la fa aumentare: e però l'aumento della frequenza quando la temperatura è alta, è dovuto alla diminuzione della pressione arteriosa e viceversa.

Anche questo argomento, per quanto a prima vista possa sembrar solido, non regge alla critica: l'influenza della temperatura manifestandosi in egual modo sui cuori estirpati e sottoposti alla circolazione artificiale, nelle quali condizioni il calore non può certo determinare dilatazione vasale, nè il freddo costrizione.

Calliburcés (4) infatti in un lavoro sull'influenza del calore sull'attività del cuore, trovò che un cuore di rana estirpato e sottoposto per alcuni minuti all'azione di un bagno a 40° dava 94 pulsazioni, mentre prima ne dava appena 18.

Vulpian (5) tenendo tra le dita senza esercitarvi compressione un cuore di rana le cui pulsazioni erano abbastanza rare, osservò un aumento notevole delle pulsazioni.

Le variazioni di temperatura sul cuore di rana isolato e sottoposto alla circolazione artificiale furono studiate ampiamente da Cyon (6) nel 1874: questo sperimentatore confermò che il caldo accelera i movimenti del cuore, mentre il freddo li rallenta.

---

(1) Mignot, « Recherches sur les phénomènes normaux et morbides de la circulation chez les nouveaux-nés ». Paris, 1851, pag. 22.

(2) Lisle, « Note sur la fréquence du pouls chez les enfants » (*Gazette médicale*, 1837, t. V, pag. 689).

(3) Smith, « On the Rate of Pulsation and Respiration in Phthsis » (*British and Foreign Med. and Chirurg Review*, 1856, t. XVII, p. 475).

(4) Calliburcés, « De l'influence de la chaleur sur l'activité du cœur » (*Gaz. hebdom. de médecine*, 1857, t. IV, pag. 468).

(5) Vulpian, citato da Marey.

(6) Cyon, *Pflüger's Archiv*, 1874, t. I, p. 340.

Dogiel prima (1), Aristow (2) dopo, fecero anche notare che gli effetti della temperatura sulla frequenza cardiaca sono diversi, secondo che le oscillazioni di temperatura si compiono in modo brusco o graduale.

Nelle mie esperienze, allorchè il cuore batteva assai lentamente, potei sempre rialzarne la frequenza riscaldando leggermente il sangue in cui era immerso; notai parecchie volte che immergendo bruscamente il cuore nel sangue fortemente riscaldato, si aveva arresto diastolico del cuore.

Stimo superfluo insistere più oltre in questa critica: dirò solo che tutti gli altri fatti addotti dal Marey in sostegno della sua legge, debbono interpretarsi in modo ben diverso.

Con ciò io non intendo di negare che nell'organismo integro la forte pressione arteriosa possa causare diminuzione della frequenza cardiaca, e viceversa la debole pressione arteriosa possa aumentare il numero dei battiti, come assicura il Marey. — Solo escludo in modo reciso che in tal caso si tratti di un'azione primaria esercitata dalla pressione arteriosa forte o debole sull'innervazione intrinseca del cuore; e ricercherei piuttosto la causa del fenomeno nell'eccitazione, e rispettivamente nella depressione, che la forte o la debole pressione arteriosa determinano sul centro del vago. Su questo argomento tornerò in un altro lavoro.

---

Concludendo intanto, dalle mie esperienze resta dimostrato che:

1° Ogni innalzamento della pressione arteriosa determina sempre sul cuore estirpato un aumento di frequenza, e viceversa.

Tuttavia quando l'innalzamento della pressione arteriosa eccede un dato limite, la frequenza può di nuovo diminuire sino ad aversi l'arresto diastolico del cuore.

---

(1) Dogiel, citato da Aristow.

(2) Aristow, *Archiv für Anatomie u. Physiol.* Abth. 1879, p. 198.

2° L'aumento dei battiti ad ogni innalzamento della pressione arteriosa è dovuto all'azione eccitatrice che la forte pressione arteriosa esercita sui gangli cardiaci acceleratori, mentre al contrario la debole pressione arteriosa deprime questi stessi gangli, onde diminuzione della frequenza.

---

Pria di por termine a questo lavoro fo osservare che oltre alle modificazioni della frequenza cardiaca, la pressione arteriosa forte o debole produce delle variazioni nella ampiezza delle pulsazioni, non che nei caratteri della curva, e segnatamente influenza in modo notevole il dicrotismo del polso.

Ma reputando troppo azzardato qualunque giudizio emesso alla sola stregua dei fatti sin qui osservati, mi riservo ulteriormente di dar conoscenza delle mie esperienze.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XIII. N. 20.

# SU DI UN NUOVO STREPTOCOCCO PATOGENO

## NOTA

DEL DOTTOR

Livio VINCENZI

Professore di Patologia gen. nella R. Università di Sassari.

(Tav. XI)

Nel Gennaio scorso venivami diretto un ammalato, che si riteneva affetto da pustola carbonchiosa. Trattavasi di un contadino di Osilo, d'anni 30, che presentava all'avambraccio destro e propriamente in vicinanza del polso una grossa bolla, di color nerastro, limitata da un alone infiammatorio assai esteso. Grave linfangioite all'avambraccio e braccio, ingrossate notevolmente e dolenti le ghiandole all'ascella. L'infermo aveva febbre alta, cefalea e a mala pena poteva muovere l'arto. Non sapeva indicare la causa del suo male, solo diceva di essersi accorto già da cinque giorni di una piccola vescicola al polso, e che gli dava dolori atroci.

Con le dovute cautele si incise la bolla, vennero allestiti alcuni preparati istologici, e inoculati alcuni tubi di gelatina. All'esame microscopico si riscontrarono numerosissimi streptococchi, dei quali molti in via di scissione. Dei tubi di gelatina due vennero messi nell'incubatrice, e da altri due vennero allestite colture su lastra. Dopo 20 ore le colture tenute a 36° Celsius presentavansi torbide, e nei preparati fatti si trovarono esclusivamente lunghe catene di cocchi. La proliferazione vi si mostrava assai rigogliosa: molti cocchi erano ovali,

superiori in dimensione agli altri vicini, e quale inizio di scissione lasciavano scorgere nel mezzo una zona chiara; altri avevano invece una forma globosa, e la scissione in essi verificavasi in due o tre direzioni, sicchè spesso avevansi figure di tetracocchi. Non di rado la scissione riscontravasi lungo tutta una catenula, che si presentava come costituita da diplococchi in serie; talora poi il processo di segmentazione sembrava essere stato più attivo in alcuni dei cocchi asseriati, che venivano così a formare delle catenule figlie o secondarie alla primitiva catena.

Nelle colture su lastre, e che venivano tenute alla temperatura dell'ambiente (8°-10° Celsius) solo dopo cinque giorni si trovarono N. 7 colonie, bianco-giallastre, granulose, rotonde, e che ad un forte ingrandimento si rivelarono costituite da streptococchi. Erano leggermente affondate nella gelatina, senza però che si avesse una fluidificazione marcata del substrato. Dai preparati microscopici risultarono evidenti cocchi asseriati, sebbene non si avessero catene così eleganti e lunghe come nelle colture tenute nell'incubatrice. Dopo 17 giorni le colonie presentavansi della grandezza di una capocchia di spillo, e tali rimasero in seguito. Vennero inoculati tubi di siero e di agar, e tanto negli uni come negli altri si ottenne una proliferazione attivissima di streptococchi.

Andrei certo troppo per le lunghe se volessi qui riportare l'infinita serie di ricerche fatte sia collo streptococco trovato, che colle colture di streptococchi in parte da me isolati e in parte ricevuti per gentilezza da laboratorî italiani e tedeschi. Da uno studio comparativo però ho potuto convincermi che lo streptococco in discorso si comporta sia nelle colture come nelle qualità patogeniche diversamente da quelli finora descritti.

I trasporti fatti sia dalle colture in gelatina tenute nell'incubatrice, come dalle colonie isolate, cresciute sulle lastre, mi avevano fatto fin dal principio delle mie ricerche conoscere come lo streptococco isolato avesse la facoltà di fluidificare la gelatina. Questa prima differenza del modo di sviluppo dagli

streptococchi fin qui a me noti, mi fece non poco studiare per qual ragione nella prima lastra le colonie sebbene affondate nella gelatina pur non l'avessero peptonizzata. Ma le esperienze successive mi mostrarono come pel mio streptococco fosse quasi arbitrario il fluidificare o meno la gelatina; dissi *quasi* arbitrario inquantochè la temperatura alta, l'umidità dell'ambiente dove veniva coltivato lo streptococco, i frequenti passaggi nei substrati di coltura, oppure l'inoculazione in animali rendevano pressochè costante il fatto della fluidificazione della gelatina, e identico nelle sue fasi il modo di sviluppo dello streptococco. In una coltura in gelatina che venne direttamente inoculata col contenuto della bolla, e nella quale si era delineata un'elegantissima nubecula bianca, a margini sinuosi frastagliati, si iniziò la fluidificazione solo dopo 78 giorni, e dai preparati microscopici fatti, e dalle numerose colture su lastre allestite, non si verificarono che streptococchi, che rapidamente peptonizzarono la gelatina. In altra coltura che pure era stata inoculata nello stesso giorno, collo stesso materiale e della quale ne do il disegno nella fig. 1 la fluidificazione non si verificò, ma il passaggio in agar, in siero, in brodo, ecc. mi mostrarono come la coltura fosse morta.

Lo sviluppo del mio streptococco può aversi in modo lentissimo e in modo assai rapido. Se lo sviluppo è tardo, allora lo streptococco, sia nelle colture in gelatina, come in agar su lastra, forma delle colonie abbastanza caratteristiche. In prima le colonie si presentano rotondeggianti, bianco-giallastre, poi va a formarsi un alone che cresce a margini irregolari, a frangia, e che tende ad estendersi sulla superficie del substrato di coltura. Più tardi, ma non sempre, nelle lastre colla gelatina, comincia alla periferia la fluidificazione, e la primitiva colonia centrale si infossa e si isola. Nelle colture per infissione tanto in agar come in gelatina, disposte obliquamente nelle provette, si delinea dapprima un intreccio elegante come di fili che si intersecano longitudinalmente; poi ai lati rimane una zona più chiara, meno ricca di colonie, che continuasi in

una nubecula biancastra, che nel successivo sviluppo forma un contorno a frangie eleganti e finissime. Qua e là sporgono alcune colonie rotondeggianti, di un colorito brunastro, e che tendono a prendere l'aspetto delle colonie sulle lastre. Nulla di caratteristico ha lo sviluppo nelle provette a gelatina o ad agar, disposti a superficie orizzontale; osserverò solo come l'accrescimento in superficie avviene sempre per un tratto assai piccolo.

Se lo sviluppo avviene in modo rapido allora nelle colture d'agar sulle lastre si osservano già dopo 24 ore dall'inoculasione, delle colonie bianche, talora di un bianco madreperlaceo, che crescono rigogliosamente sia in ispessore che in estenzione. Ad un ingrandimento debole si presentano giallastre, granulose, raggiate alla periferia. Nelle lastre colla gelatina vario è il modo di sviluppo; talora la colonia si mantiene rotonda, di un bianco-niveo, e appena comincia a presentarsi irregolare la periferia si inizia la fluidificazione; tal'altra invece si ha un modo di sviluppo caratteristico. La colonia in prima rotonda, si divide in 4, come i petali di una crocifera, tende ad affondarsi nel mezzo dove la gelatina viene peptonizzata. I margini si fanno sempre più irregolari, frastagliati e la colonia tende ad espandersi. Nelle colture per infissione, si verifica presto la fluidificazione della gelatina; e quando tutta la linea di innesto è fluida, si ha al fondo come un sedimento biancastro, tenue, poi una zona intermedia dove galleggia una finissima polvere bianca, e infine alla superficie come una pellicola tenue, assai esile.

Quando lo sviluppo è rapido, rigoglioso, lo streptococco cresce bene anche sulle patate, dove prende un colorito leggermente giallastro. Anche dopo molto tempo dall'innesto, non tende ad estendersi in superficie; sicchè o forma un alone attorno ai punti d'infissione, o come una tenue benderella lungo le strisce segnate coll'ago inoculatore.

Cresce pur bene nello siero, dove non ha nulla di caratteristico: e nel brodo dove si forma un sedimento biancastro, come con lo streptococco piogene.

Il modo arbitrario di accrescimento del mio streptococco fa nascere certo il dubbio che io possa aver coltivato microrganismi diversi, e li abbia così confusi col primitivo streptococco isolato. E questo dubbio verrebbe tanto più convalidato dal vedere come nei preparati microscopici fatti ad esempio con colture in gelatina fluidificata la disposizione a catene sia molto meno evidente che in quelli allestiti con colture dove la gelatina si mantenne solida. Questo dubbio che mi fece tante e tante volte temere della precisione, dell'esattezza delle mie ricerche, però non ha fondamento d'essere. Ed argomenti o per meglio dire fatti per assicurare che le osservazioni furono sempre scevre da sbagli, ne ho certo in abbondanza. A provare che le colture in gelatina che non venne fluidificata, sono dello stesso streptococco che peptonizzò invece la gelatina in altri tubi, basterebbe il fatto che con uno o più trasporti in agar, tenuto nell'incubatrice, appena lo sviluppo mostrasi rapido, rigoglioso, ottiensi per regola nelle colture successive in gelatina la peptonizzazione del substrato. Riguardo alla disposizione a catena dei cocchi, se tale disposizione quasi si perde quando lo sviluppo è rapido, però nelle colonie su lastra un po' vecchie, e dove l'accrescimento ritarda o cessa, trovansi commiste ai cocchi delle lunghe catenule di cocchi assai piccoli, e che dànno una prova evidente sicura dell'identità del microorganismo coltivato col primitivo streptococco.

Come per le colture, intendo pure per le esperienze negli animali di accennare solamente ai fatti che mi sembrano di un certo interesse. Inoculazioni sotto cute, nella cornea, nell'orecchio in differenti animali, con colture più o meno giovani ne ho fatto a josa; però non mi dettero risultati degni di esser riferiti. Accennerò solo che mai mi riescì di vedere anche solo una goccia di pus nel punto d'innesto. Assai importanti mi sembrano invece i risultati che ottenni nelle cavie, sia colla iniezione intraperitoneale, che coll'introduzione sotto cute di minime quantità di coltura dello streptococco in discorso. Una cavia venne inoculata con coltura cresciuta in agar (5ª tras-

porto) direttamente nell'addome, il 22 aprile. L'animale senza che mostrasse dopo l'inoculazione, fatti che richiamassero la mia attenzione, morì il 13 maggio. Aperto l'addome osservasi un tumore della grandezza di una piccola mela che aderisce in vari punti all'intestino, e che presentasi alla pressione fluttuante. Non ha connessione col peritoneo parietale, che si presenta in istato fisiologico, ma è intimamente legato al mesenterio, che solo posteriormente è libero dal tumore. In dietro e verso il diaframma trovansi altri due tumori della grandezza di una piccola nocciola, e duri alla pressione. Niente liquido nel cavo addominale. Il fegato è assai congesto, ed è gremito da nodi migliari biancastri. La milza leggermente ingrandita, pallida, a superficie bernoccoluta, con piccoli nodetti sparsi qua e là. Ai reni nulla di notevole, un unico nodo sulla capsula del rene destro. Nella sezione dell'intestino trovansi i follicoli assai ingrossati, e i vasi linfatici nel peritoneo viscerale di quando in quando con noduli riuniti a catena.

Nel pericardio, nelle pleure, nulla di speciale; sulla superficie dei polmoni alcuni nodi migliari, minutissimi; nulla al cuore. Al cervello, al collo, ecc. nulla di anormale.

Sezionato il grosso tumore, si libera una massa caseosa, densa, e rimane così una specie di cisti a pareti spesse e resistenti. Negli altri due tumori si trova pure una massa caseosa, però le pareti non hanno l'aspetto di un tessuto di neoformazione, ma del tessuto ghiandolare.

Vengono fatte colture col contenuto caseoso, coi nodi del fegato, col sangue, colla bile, e col contenuto intestinale. Solamente da una coltura di un nodo del fegato si sviluppano colonie che crescono nei diversi substrati come lo streptococco inoculato. La gelatina viene presto fluidificata, e la disposizione a catena dei cocchi si presenta abbastanza evidente. Sterili rimasero le colture fatte col sangue, colla bile, e col detrito caseoso. Dall'intestino nulla di speciale.

Se le alterazioni assai gravi trovate nella cavia dovevansi allo streptococco inoculato, certo io doveva trovare per mezzo istologico gli streptococchi negli organi. Feci numerose se-

zioni, e alfine potei riscontrare ammassi di streptococchi sia nei nodi del fegato, nei nodi del polmone, e nelle ghiandole linfatiche che formavano i due tumori in vicinanza del diaframma. Nella milza non riescii a trovar streptococchi; i follicoli vi si presentavano enormemente iperplastici, e il tessuto era pieno di pigmento ematico. Il metodo di colorazione adoperato fu quello del Kühne (1), che certo meglio di tutti gli altri serve a mettere in evidenza anche i più piccoli microorganismi. Riguardo la struttura dei nodi, dirò che alcuni erano costituiti esclusivamente da cellule linfoidi, in parte degenerate, come altri invece presentassero cellule rotonde grandi polinucleate, giganti. Gli streptococchi nei nodi occuparono sempre il centro, sicchè non vi ha dubbio alcuno che ad essi si doveva la causa della neoproduzione. Se nei nodi di una certa dimensione non mi fu dato di trovare streptococchi, conviene dire che fossero stati distrutti colla degenerazione dei nodi stessi.

Colla coltura inoculata con un piccolo nodo del fegato, e dove si riscontrarono solo colonie di streptococchi, venne operata una cavia. Previa laparatomia introduco una delle colonie nell'addome.

La cavia muore nella notte del 1° giugno. Aperta la cavità addominale vedesi il fegato gremito di nodi. La milza è pallida, bernoccoluta. Le ghiandole mesenteriche assai ingrossate, alcune raggiungono la grandezza di un'avellana e sono piene di un contenuto caseoso. Nei reni nulla di anormale. Ai polmoni pochi nodi migliari sottopleurali.

Si hanno colonie di streptococchi ed esclusivamente di streptococchi da una coltura fatta con una ghiandola mesenterica. Nelle sezioni trovansi streptococchi nelle ghiandole e nei nodi del fegato e del polmone.

Altre esperienze vennero istituite introducendo gli streptococchi sotto cute, e si ebbe lo stesso risultato.

(1) *Fortschritte der Med.* 1888, N. 22.

Che l'infiammazione cutanea al polso dell'individuo a me diretto e la successiva grave linfangioite si dovessero allo streptococco riscontrato nella bolla, mi sembra più che dal reperto batteriologico semplice, meglio convalidato dai risultati ottenuti nelle cavie. Anche in esse lo streptococco aveva portato alterazioni gravissime sia nei linfatici del peritoneo, che nelle ghiandole mesenteriche; quindi seguendo con tutta probabilità sempre la via linfatica, si era trapiantato nel fegato, nella milza, ecc.

Nell'infermo lo streptococco non si mostrò così virulento. Dopo due cauterizzazioni, rividi in settima giornata l'ammalato; al posto della bolla avevasi una piaga di bello aspetto, ricca di tessuto di neoformazione; le ghiandole all'ascella, sebbene assai dure, erano diminuite di volume, ed erano meno dolenti. Non più febbre, nè cefalea. In seguito l'ammalato non si fece più vedere.

---

Per quanto io mi sappia non venne finora descritto alcun streptococco patogeno che e nelle colture, e nelle ricerche sperimentate si comporti egualmente al su descritto. Se le colture nelle quali lo streptococco cresceva assai lentamente possono rassomigliarsi a quelle o dello streptococco piogene o a quelle dello streptococco del Fehleisen, però si differenziano assai facilmente da esse. In un lavoro successivo mi riserbo appunto di esporre le ricerche di controllo eseguite in proposito.

Wiesbaden, 27 agosto 1889.

---

## *Spiegazione delle Figure.*

---

Fig. 1. — Coltura in gelatina fatta col contenuto della bolla. Sviluppo lento. Dopo 78 giorni.

Fig. 2. — Colonie isolate in gelatina. Sviluppo lento.

Fig. 3. — Coltura in agar inoculata da colonia cresciuta in gelatina fatta sulla lastra. 45 giorni.

Fig. 4. — Coltura in gelatina inoculata con 2° trasporto in agar. Dopo 6 giorni.

Fig. 5. — Coltura in gelatina inoculata da colonia cresciuta sulla lastra (Ghiandola linfatica cavia). Dopo 3 giorni.

Fig. 6. — Colonie isolate in gelatina. Sviluppo lento. Ingr. 20 volte.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XIII. N. 21.

Laboratorio di Fisiologia della R. Università di Genova,
Diretto dal Prof. Giulio Fano.

# GLI ALBUMINOIDI DEL SANGUE NELL'ANEMIA

## Ricerche Sperimentali

DEL DOTTOR
**Giuseppe FAVILLI**
Aiuto.

Sono ormai note molte delle modificazioni che subisce la crasi sanguigna in un animale dopo uno o ripetuti salassi, e si conosce pure in parte in qual modo e per quali mezzi l'organismo possa reintegrare le perdite in tal maniera subite. Le nostre conoscenze sono però ben più limitate se consideriamo isolatamente le sostanze proteidi del plasma sanguigno, malgrado siano state pur esse oggetto di ripetute indagini in varie contingenze sì sperimentali che patologiche, in cui un animale può essere posto. Forse la complessità e la instabilità di queste sostanze, forse la incompletezza delle cognizioni sulla loro chimica costituzione, sul loro metabolismo, hanno reso difficili le ricerche, incerti o controversi i risultati.

*Ricercare dunque come si comportano i singoli albuminoidi del plasma nell'anemia provocata*, *tanto in ordine alle loro quantità percentuali*, *quanto nei loro rapporti*, *e possibilmente dedurne qualche dato sul loro ufficio e sulla parte che essi prendono nella ricostituzione del sangue*, è stato oggetto del presente studio, a cui sono stato spinto non dalla novità dell'argomento, ma dalla sua importanza e dal non essermi sembrato peranco esaurito.

Già il Tiegel (1) ed il Bourckhardt hanno fatto conoscere le modificazioni degli albuminoidi del sangue nel digiuno; il Salvioli (2) negli animali a digiuno, ed in digestione e sotto l'azione di alcuni veleni; il Prof. Fano e il Dott. Baldi (3) nella attività muscolare; il Torup (4) poi e più recentemente il Mya (5) nella anemia sperimentale; e su questi ultimi specialmente avrò occasione di tornare.

---

Le mie ricerche sono state fatte nel cane, appunto perchè è l'animale di cui si conosce meglio la costituzione quantitativa del plasma, sopratutto per quanto riguarda le sostanze proteidi. L'anemia si veniva determinando progressivamente con ripetuti salassi, ricercando nel sangue d'ogni salasso le modificazioni quantitative che avvenivano nelle sostanze albuminoidee. Durante l'esperienza il cane veniva alimentato colla dieta abituale dei cani di laboratorio, uniforme per qualità e quantità. Praticando costantemente il salasso alla stessa ora, cioè poco tempo prima della distribuzione del cibo, l'animale veniva perciò a trovarsi sempre fuori del periodo di digestione.

Le ricerche vennero fatte sempre sul sangue arterioso; si usò il venoso quando era indispensabile, per aver già legati tutti i vasi arteriosi superficiali. Queste cose ho notato, perchè nascono delle modificazioni negli albuminoidi anche per solo effetto del digiuno o dell'alimentazione, ed inoltre perchè si sapeva esistere qualche, sebben piccola, differenza nella ric-

(1) Tiegel, « Notizen über Schlangenblut » (*Pflüger Archiv*, B. 23, 1880).

(2) Salvioli, « Die Gerinnbaren Eiweistoffe im Blutserum und in der Lymphe des Hundes » (*Du Bois-Reymond's Archiv*, 1881).

(3) Fano e Baldi, « Gli albuminoidi della linfa e del sangue nel lavoro muscolare « (*Lo Sperimentale*, 1883).

(4) Sophus Torup (de Copenague), « Recherches expérimentales sur la reproduction des matières albuminoïdes du sang » (*Comptes rendu de la Société de Biologie*. Avril 1888).

(5) G. Mya e A. Viglezio, « Ricerche quantitative sulle sostanze albuminose del siero dei trasudati ed essudati e del siero sanguigno in varie malattie » (*Archivio italiano di Clinica mèdica*, 1888).

chezza di albuminoidi fra sangue arterioso e venoso, come ho potuto constatare anch'io, a vantaggio del sangue venoso. Fra un salasso e l'altro correva un tempo non fisso, ed incostante era la quantità di sangue che si sottraeva, occorrendone una maggiore nell'animale normale che nel divenuto già anemico, appunto per la maggiore ricchezza di siero in quest'ultimo. Lo siero si otteneva limpido e citrino, lasciando in riposo entro un cilindro di vetro, per 10-12 ore il sangue estratto. Sul siero veniva fatto il dosaggio delle sostanze solide e dei varii albuminoidi, e in conseguenza anche degli albuminoidi in toto. — Per le sostanze solide ponevansi in una capsuletta di porcellana, previamente essiccata e pesata, 5 cc. di siero, che si lasciavano evaporare per qualche giorno in una stufa a 110°, tornando quindi a pesare ripetutamente sulla bilancia di precisione la capsula, finchè due successive pesate, a distanza di almeno 10-12 ore l'una dall'altra, davano identiche cifre; si poteva così esser sicuri del completo essiccamento. La differenza di peso dalla capsula vuota indicava il quantitativo del residuo secco del plasma in esame, e, moltiplicata per 20, il percento di questo residuo; dal quale sottraendo il valore percentuale degli albuminoidi in toto, si avevano rappresentate nel resto le sostanze solide.

Per dosare poi gli albuminoidi mi sono valso del metodo classico d'Olof Hammarsten (1), i cui piccoli inconvenienti, precipuo dei quali la lentezza nelle filtrazioni, sono compensati dalla semplicità del processo e dalla fedeltà dei risultati. In ogni analisi di siero ho fatto sempre la doppia prova di riscontro, quantunque fin dai primi saggi mi accorgessi d'aver solo insignificantissime differenze. Non facevo prova di riscontro per il residuo secco, poichè la semplicità della ricerca escludeva la possibilità di cause d'errore apprezzabili.

L'analisi dunque per gli albuminoidi cadeva su 10 cc. di siero complessivamente, 5 per ciascuna prova. Le globuline

(1) Olof Hammarsten, « Ueber das Paraglobulin » (*Pflüger Arch. f. Physiol.*, 1878).

si separavano facendole precipitare coll'aggiunta d'un volume quintuplo di una soluzione satura di solfato di magnesio, e di alcuni cristalli finamente polverizzati dello stesso sale, per mantenere a saturazione la miscela. Dopo 24 ore si raccoglievano su due filtri previamente essiccati e ripetutamente pesati, e questi si lavavano colla solita soluzione di Mg., sino a che nel filtrato, col saggio dell'ebullizione e neutralizzazione con acido acetico, non si trovassero più traccie di albuminoidi. Allora i due filtri si tenevano per qualche tempo nella stufa a 110° per rendere insolubili le globuline, e quindi si lavavano con acqua stillata bollente sino a completa eliminazione del solfato di magnesia; del che si è accorti, saggiando con soluzione di cloruro baritico ciò che passa dal filtro. Venivano poi lavati con alcool bollente per togliere i grassi, e finalmente essiccati nel bagno di aria a 110°.

Intanto colla ebullizione, previa neutralizzazione con acido acetico, si facevano coagulare le serine contenute nella soluzione di solfato di magnesia già passata per i filtri; anch'esse venivano raccolte su altri due filtri, e lavate con acqua bollente, fino a che un saggio col nitrato di argento non rivelasse più traccie di cloruri; poi con alcool bollente, e quindi essiccate a 110°.

Dopo 24 ore si pesavano i filtri, si tornavano ad essiccare per pesarli di nuovo, e così fino a tanto che davano due successive pesate di identico valore. La differenza di peso fra i filtri vuoti ed i pieni indicava naturalmente il valore quantitativo rispettivamente delle globuline e delle serine contenute nei 5 cc. di siero, che a lor volta moltiplicate per 20 esprimevano il quantitativo percentuale. Se fra le due prove esisteva una qualche piccola differenza si prendeva la media. Gli albuminoidi in toto son dati dalla somma delle globuline e delle serine.

Questo è il metodo analitico di cui mi sono valso nelle ricerche, e che credo il più semplice ed il più esatto di quanti sono ordinariamente adoperati.

Ed ora veniamo ai risultati delle esperienze. Ad una cagna

robusta praticai a vario intervallo di tempo sei salassi. Riporto nella unita tabella i dati ottenuti nelle singole analisi del plasma, cosicchè con un semplice confronto possono vedersi le modificazioni degli albuminoidi avvenute nel progresso dell'anemia

TAVOLA.

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Data del salasso . . | 20 febb. 1889 | 6 marzo | 15 marzo | 18 marzo | 23 marzo | 26 marzo |
| Qualità del sangue estr. | Arterioso | Arterioso | Arterioso | Arterioso | Arterioso | Venoso |
| Quantità » » | 150 cc. | 100 cc. | 120 cc. | 100 cc. | 90 cc. | 75 cc. |
| Peso del corpo . . | 10.260 g. | 9.670 g. | 9.450 g. | 9.170 g. | 9.000 g. | 8.460 g. |
| Residuo secco . . . | 7.362 % | 7.832 % | 8.224 % | 8.080 % | 8.296 % | 7.872 % |
| Alb. in toto . . . | 5.900 » | 6 246 » | 6.200 » | 5.644 » | 6.138 » | 5.908 » |
| Sost. solide . . . . | 1.462 » | 1.586 » | 2.024 » | 2.436 » | 2.158 » | 1.946 » |
| Globuline . . . . | 1.328 » | 2.020 » | 2.108 » | 2.158 » | 2.266 » | 2.086 » |
| Serine . . . . . . | 4.572 » | 4.226 » | 4.092 » | 3.486 » | 3.872 » | 3.822 » |
| Quoziente albuminoideo | 3.442 | 2.092 | 1.941 | 1.615 | 1.708 | 1.832 |

Questa esperienza fu ripetuta in un altro cane con gli stessi risultati. Da esse risultò evidente che durante l'anemia e col progredire di essa il totale degli albuminoidi del plasma aumenta di norma; che inoltre il percento delle globuline pure aumenta notevolmente e progressivamente col ripetersi dei salassi, mentre diminuiscono, non però proporzionalmente, le serine, e talora di tanto, come si vedrà, da avere in fine quasi una assoluta inversione di quella proporzione in cui sogliono trovarsi nel plasma normale o in quello della prima esperienza. Il quoziente albuminoideo (Eiweissquotient) di Hoffmann, ossia il rapporto fra serine e globuline conseguentemente diminuisce, e le sostanze solide e le estrattive seguono la fase delle globuline.

In una cagna, di sua natura profondamente anemica, trovai già nel primo salasso un sangue notevolmente povero della parte morfologica, e l'analisi del plasma mi dette una maggior quantità di globuline che di serine. A 4 giorni di distanza dal primo, praticato un secondo salasso e una seconda analisi, erano al solito aumentate le sostanze solide, gli albuminoidi

in toto e specialmente le globuline; le serine avevano oscillato di poco; ma ciò forse poteva essere attribuito alla abbondante alimentazione che prendeva l'animale in questo intervallo di tempo.

Un'importante osservazione sulle modificazioni che si verificano nella composizione del siero sanguigno nell'anemia fu già fatta dal Prof. Bizzozero (1). Egli vide che in un animale (si serviva egualmente del cane) le sostanze solide e con esse gli albuminoidi del siero presi in complesso, diminuivano notevolmente quasi subito dopo il salasso. Tale diminuzione si protraeva per qualche giorno (5-7 circa), e gradatamente poi si dileguava, per dar luogo non solo al ritorno di queste sostanze alla quantità primitiva, ma ad un loro definitivo aumento; e il periodo di diminuzione era molto più transitorio, si noti, se durante l'esperimento l'animale era mantenuto in digiuno, come se il digiuno coadiuvasse il processo di reintegrazione.

Come ora possiamo renderci conto e dare un'interpretazione di questi fatti, che pur mi sembrano d'un alto significato? Rispondere adeguatamente al problema propostoci, cioè se e come l'organismo ripari alle perdite dei materiali albuminoidei toltigli coi salassi, se e come in una parola si modifichino quantitativamente gli albuminoidi del plasma sanguigno nella anemia sperimentale, è cosa irta di difficoltà, avendo innanzi a noi moltissime incognite sulle quistioni fondamentali. Parrebbe a priori che un'assimilazione maggiore di albuminoidi dall'esterno dovesse sopperire alla mancanza di quelli sottratti. Ma anzi tutto sotto qual forma l'organismo assimila gli albuminoidi, e quali fra i diversi del plasma servono alla nutrizione dei tessuti? Molto controverse sono le opinioni dei fisiologi a questo proposito; le trasformazioni delle sostanze azotate nell'organismo sono sufficientemente conosciute fino alla peptonizzazione, al di là poco ne sappiamo. È noto che

---

(1) Bizzozero, « Sulle variazioni di composizione del siero del sangue dopo il salasso » (*Atti della R. Accademia delle Scienze*, vol. XVI, 1881).

i prodotti della digestione, sintonina e peptoni, non si ritrovano in condizioni normali nel sangue, trasformandosi quasi immediatamente negli albuminoidi del plasma. Anche iniettato direttamente nel circolo il peptone vi scomparisce ben presto; e l'azione trasformatrice spetterebbe alle emazie, come ha evidentemente dimostrato il Prof. Fano (1), in parte forse anche agli altri elementi morfologici del sangue, come crede il Woldridge (2).

Se non che è discusso tuttora se tutti gli albuminoidi si assorbano come peptoni, o se alcuni dei proteidi, forse la maggior parte, entrino in circolo come albumine non peptonizzato. Stanno in appoggio di quest'ultima opinione gli esperimenti di Ott, e fino ad un certo punto quelli recenti di Nadine Popoff (3), la quale ha creduto dimostrare che l'intestino trasforma i peptoni gastrici, non i pancreatici, in albumina del siero, che sappiamo essere l'albuminoide istiogenetico per eccellenza, e in questa forma verrebbero assorbiti. Infatti, essa dice, le soluzioni di peptone, mentre sono incapaci di nutrire e mantenere in vita il cuore del rospo (reagente fisiologico di Ott) (4), lo divengono facendole soggiornare nell'intestino, acquistando così la caratteristica proprietà dell'albumina del siero. Dunque esisterebbe nell'intestino una forza sintetica, per cui i peptoni gastrici tornerebbero albuminoidi assorbibili. Tali risultati furono confermati sperimentalmente da Iulia Brinck (5), la quale considera tale forza trasformatrice come inerente all'epitelio intestinale, quantunque possa non esservi estranea l'azione di qualche fermento.

---

(1) Fano, « Il peptone e il triptone nel sangue e nella linfa » (*Arch. per le Scienze mediche*, vol, V, n. 8).

(2) Woldridge, « Zur Chemie der Blutkörperchen » (*Du Bois-Reymond Archiv.* 1881).

(3) Nadine Popoff, « Ueber die Bildung von Serumalbumin in Darmkanal » (*Zeitsch. f. Biologie*, VII, 1888).

(4) Ott, « Ueber die Bildung von Serumalbumin im Magen, und über die Fähigkeit der Milch, das Froschherz leistungsfähig zu halten » (*Du Bois-Reymond Arch.* 1883).

(5) Iulia Brinck, « Ueber synthetische Wirkung lebender Zellen » *Zeitschrift f. Biologie*, VII, 1888).

Ora se noi partiamo dal fatto già noto che le serine durante il digiuno protratto possono tanto diminuire fino quasi a completa scomparsa (1), e lo confrontiamo con quel che succede nell'anemia sperimentale, mi pare che il fenomeno stia a indicare una diminuzione d'energia nei processi d'assimilazione e di nutrizione nell'organismo anemico; di che fanno pur fede e la diminuzione del peso del corpo, e lo aumentare del residuo secco e delle sostanze solide nel plasma sanguigno.

Meno chiaramente si comprende il progressivo aumento delle globuline, le quali, secondo l'opinione dei più, sono il risultato della disorganizzazione degli elementi morfologici. Parrebbe adunque che in un animale le perdite di sangue subite per ripetuti salassi fossero riparate (se questa può chiamarsi una riparazione) colla disorganizzazione di materiali che esso tiene già immagazzinati ed organizzati; materiali che entrerebbero nel circolo trasportati da quella specie di corrente d'assorbimento dei liquidi interstiziali che si effettua o *per i capillari sanguigni* o *per i linfatici*. Tale assorbimento sarebbe determinato in prima dalla diminuita pressione endovasale, conseguente alla diminuzione della massa circolante; dipoi, ristabilitasi la pressione, la stessa diluizione del sangue, causa del periodo di diminuzione delle sostanze solide ed albuminoidee dimostrato dal Prof. Bizzozero, contribuirebbe all'ingresso degli albuminoidi dai tessuti nel circolo, per lo squilibrio stabilitosi fra la tensione parziale del contenuto albuminoideo bruscamente diminuita nel sangue, e quella rimasta immutata o quasi nei liquidi extravasali.

Tale, secondo me, è il fondamento fisico del fatto fisiologico. Cosicchè noi potremmo schematicamente figurarci che le due serie di cifre, delle serine e delle globuline, modificantesi in senso inverso, rappresentino il decorso, le prime d'una *grande circolazione* degli albuminoidi dal mondo esterno al sangue e che vien meno per lo affievolirsi dei processi assimilativi nell'anemia; la seconda d'una *circolazione più piccola*, più

(1) Tiegel, loc. cit.

ristretta, intrinseca, che va dai tessuti al sangue, non apportandovi dei materiali nuovi, ma solo ciò che può attingere nell'organismo medesimo. La prima sarebbe favorevole all'economia animale, la seconda a detrimento, specialmente quando prevale sull'altra.

Di questo abbiamo anche una riprova in ciò che succede in varii stati patologici, in cui si veggono le globuline crescere a scapito delle serine (1); dalla maggiore o minore accentuazione del qual fatto l'Hoffmann ha tratto dati prognostici che crede clinicamente importantissimi.

Un'apparente contraddizione a questa interpretazione sta in ciò che ha dimostrato il Salvioli (2) che cioè per l'alimentazione aumentano le globuline nel plasma. Ma gioverà ricordare a questo proposito come, durante la digestione, si immettano in abbondanza dei leucociti nel torrente circolatorio, e come in questo periodo, essendo massima l'attività del ricambio materiale, il sangue, cui tutto fa capo, ciò che s'assimila e ciò che si disorganizza, possa pure arricchirsi di globuline; tanto più quando si pensi alla trasformazione dei peptoni in globuline nel sangue stesso, come fu dimostrato dal Prof. Fano (3).

La corrente d'assorbimento, di cui abbiamo parlato poco sopra, fra i tessuti ed il sangue, per reintegrare la massa di questo, specialmente nei suoi componenti albuminoidei, si determina essa direttamente per mezzo dei vasi sanguigni, od è necessario l'intervento del sistema linfatico? La soluzione di questa quistione non può darsi sperimentalmente che in una maniera, eliminando cioè una di queste vie d'assorbimento. A tale scopo ho allacciato in un cane il dutto toracico, poichè impedendo così lo scarico nel sangue di gran parte

(1) Wurtz, « Traité de Chimie biologique », Première partie.

(2) Salvioli, loc. cit.

(3) Fano, « Di una nuova funzione dei corpuscoli rossi » (*Lo Sperimentale*, 1882).

delle vie linfatiche dell'organismo, se queste preponderassero nella funzione d'assorbimento dai tessuti, si dovrebbero osservare effetti forse molto dimostrativi.

Il cane di cui mi sono servito viveva da tempo in laboratorio, e quantunque esteriormente non apparisse, era già anemico profondamente. L'analisi del plasma sanguigno, praticata due volte avanti di procedere alla legatura del dutto toracico, dette i risultati seguenti:

| | | |
|---|---|---|
| Data del salasso | 29 Giugno | 3 Luglio |
| Qualità del sangue | Arterioso | Arterioso |
| Quantità » | 200 c. c. | 90 c. c. |
| Peso del corpo | 10.000 g. | 9.900 g. |
| Residuo secco | 7.404 % | 7.824 % |
| Albuminoidi in toto | 5.336 » | 5.850 » |
| Sostanze solide | 2.068 » | 1.974 » |
| Globuline | 2.808 » | 3.038 » |
| Serine | 2.528 » | 2.812 » |
| Quoziente albuminoideo | 0.900 | 0.925 |

Come si vede in questo animale anemico già il quoziente albuminoideo è molto basso, scarse le serine, abbondantissime e superiori alle serine le globuline; cosa che non suole osservarsi fisiologicamente. Dopo tre giorni dal secondo salasso si procedette alla legatura del dutto toracico, operazione non del tutto priva di qualche tecnica difficoltà, ma che riuscì perfettamente, sebbene non si fosse amministrato all'animale precedentemente del grasso per render più agevole la ricerca del dutto. La profonda ferita, che dovette farsi al collo, non dette alcuna suppurazione, e le condizioni generali dell'animale non si alterarono. L'allacciatura comprese il dutto toracico in corrispondenza al suo sbocco nella succlavia sinistra, e i linfatici della metà sinistra della testa e del collo. Pochi momenti dopo fatta la legatura si sottrasse del sangue, ed altro se ne sottrasse dopo 5 giorni, dalle quali prove s'ebbero i seguenti risultati:

| | | |
|---|---|---|
| Data del salasso . . . . . . | 6 Luglio | 11 Luglio |
| Qualità del sangue . . . . . | Arterioso | Venoso |
| Quantità » . . . . . | 100 c. c. | 100 c. c. |
| Peso del corpo . . . . . . . | Kg. 9.500 | Kg. 9.400 |
| Residuo secco . . . . . . . | 8.020 % | 8.672 % |
| Albuminoidi in toto . . . . . | 5.856 » | 6.388 » |
| Sostanze solide . . . . . . . | 2.164 » | 2.284 » |
| Globuline . . . . . . . . . | 3.354 » | 3.748 » |
| Serine . . . . . . . . . . | 2.502 » | 2.640 » |
| Quoziente albuminoideo : . . . | 0.746 | 0.705 |

Dopo l'ultimo salasso l'animale fu ucciso e ne fu fatta la necroscopia, alla quale gentilmente assistettero i Signori Professori Fano e Griffini. La ferita del collo si trovò quasi completamente cicatrizzata e priva di suppurazione; tuttora in sito i lacci che occludevano lo sbocco del dutto toracico, intorno ai quali s'era formato un tessuto connettivo duro, sclerotico. Seguìto il condotto nell'interno delle cavità toracica ed addominale, si trovò pieno di linfa trasparentissima, turgido, e al tatto dava la sensazione come d'un duro cordoncino; la cisterna del Pecquet era pur piena e tesa; iniettate anche le sottili diramazioni linfatiche.

Cosa possiamo dedurre dalle cifre suesposte? In esse vediamo che il peso del corpo ha subìta la solita graduale diminuzione, sebbene il cane si alimentasse egualmente; che le sostanze solide e gli albuminoidi in toto aumentano, che finalmente le globuline, già fin da principio abbondanti, aumentano ulteriormente come per effetto del solo salasso. L'occlusione dunque di gran parte dei vasi linfatici non distrugge l'entrata delle globuline nel sangue. Sarebbe stato più spiccato il fenomeno se queste vie fossero state pervie? Non possiamo dirlo. Certo però che pare bastino i vasi venosi al trasporto nel sangue dei materiali albuminoidei lacunari o interstiziali, e i linfatici se pur v'hanno parte, non sono nè soli nè indispensabili. — A spiegare poi il perchè in questo caso le serine non abbiano subìto quasi affatto diminuzione, potrebbesi mai invocare oltre l'abbondante alimentazione presa

dall'animale, lo stato ormai abituale di povertà del sangue, in cui da tempo doveva esso trovarsi?

Stabilite così le modificazioni degli albuminoidi in conseguenza dell'anemia, volli vedere se mi fosse stato per avventura possibile localizzarne la causa in qualche organo speciale, sebbene per la interpretazione datane si dovesse a priori rifuggire da questo concetto. E poichè era stato dimostrato già dal Tizzoni (1) e da altri che nel cane la milza riacquista la sua funzione emopojetica, come ha nella vita endouterina, quando in esso si provochi una anemia acuta mediante salassi, per questo mi parve importante vedere se eliminando quest'organo si stabilissero condizioni differenti, e quindi nuove o differenti modificazioni della crasi sanguigna, oltre quelle risultanti dalla semplice anemizzazione.

A tale proposito instituii le esperienze seguenti. A un grosso cane del peso di Kg. 12.500 feci la splenotomia. L'operazione riuscì perfettamente, avendo usate tutte le cautele antisettiche ed avendo prevenuta ogni emorragia col peduncolare, mercè numerosi lacci, l'inserzione dell'organo all'omento. La milza era voluminosissima. L'animale continuò a vivere in ottime condizioni, e la ferita addominale cicatrizzò per prima intenzione. Dieci giorni dopo l'operazione, ristabilitosi il cane perfettamente, tolsi del sangue dalla carotide, il plasma del quale all'analisi si mostrò così costituito:

| | |
|---|---|
| Qualità del sangue . . . . . | Arterioso |
| Quantità » . . . . . | 200 c. c. |
| Peso del corpo . . . . . . | 11.800 g. |
| Residuo secco . . . . . . . | 8.080 % |
| Albuminoidi in toto . . . . . | 6.432 » |
| Sostanze solide . . . . . . . | 1.648 » |
| Globuline . . . . . . . . . | 2.674 » |
| Serine . . . . . . . . . . | 3.758 » |
| Quoziente albuminoideo . . . | 1.405 |

(1) Tizzoni, *Archivio per le Scienze med.*, 1884.

Dopo tre giorni praticai un nuovo salasso di 150 c. c. di sangue a solo scopo di accentuare l'anemia, senza fare l'analisi del plasma. Finalmente dopo altri otto giorni tolsi altro sangue, ricchissimo di siero, nel quale si mostrarono le modificazioni seguenti:

| | |
|---|---|
| Qualità del sangue . . . . . | Arterioso |
| Quantità » . . . . . | 200 c. c. |
| Peso del corpo . . . . . . . | 11.400 g. |
| Residuo secco . . . . . . . | 7.904 % |
| Albuminoidi in toto . . . . . | 5.684 » |
| Sostanze solide . . . . . . . | 2.220 » |
| Globuline . . . . . . . . . | 2.898 » |
| Serine . . . . . . . . . . | 2.786 » |
| Quoziente albuminoideo . . . | 0.961 |

La splenotomia non ha evidentemente cangiati o complicati gli effetti che avevamo trovati consecutivi alla semplice anemizzazione.

Se non che potrebbe venirci obiettato che in questo caso, colla splenotomia preventiva, abbiamo tolto un organo non funzionante ematopojeticamente. Mi parve perciò conveniente vedere se tale operazione portasse invece dei risultati quando si praticasse in altro momento, e cioè ad anemia progredita. A questo scopo cominciai dal salassare ripetutamente un cane, e qui riporto il risultato delle analisi del plasma sanguigno dei varii salassi.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Data del salasso . . . . | 11 Maggio | 17 Maggio | 25 Maggio |
| Qualità del sangue . . . | Arterioso | Arterioso | Arterioso |
| Quantità » . . . | 150 c. c. | 140 c. c. | 90 c. c. |
| Peso del corpo . . . . . | Kg. 6.020 | Kg. 5.800 | Kg. 5.650 |
| Residuo secco . . . . . | 7.104 % | 7.304 % | 7.192 % |
| Albuminoidi in toto . . . | 5.063 » | 5.180 » | 5.106 » |
| Sostanze solide . . . . | 2.041 » | 2.124 » | 2.086 » |
| Globuline . . . . . . . | 1.090 » | 1.616 » | 1.602 » |
| Serine . . . . . . . . | 3.973 » | 3.564 » | 3.504 » |
| Quoziente albuminoideo . . | 3.644 | 2.205 | 2.187 |

Non cade dubbio che dopo tali sottrazioni sanguigne l'ani-

male dovesse trovarsi anemico notevolmente, e tale lo rivelavano la scarsezza delle emazie e la ricchezza del siero nel sangue estratto col terzo salasso. Le modificazioni verificatesi negli albuminoidi nei singoli periodi sono state le tipiche notate nei casi precedenti. — Subito dopo l'ultimo salasso feci la splenotomia, che procedè regolarmente e la ferita cicatrizzò per prima intenzione. Però l'animale ne restò alquanto depresso, e specialmente nei primi giorni dopo l'operazione prendeva scarsissimo cibo. Appena ristabilitosi un poco, ripresi l'esperienza e feci nuovi salassi, coi quali non mi fu dato accertare altro che una maggiore accentuazione dei fenomeni primitivi, forse maggiore di quel che non portasse il solo fatto dell'anemia, ma che credo poter meglio spiegare colle condizioni piuttosto gravi in cui versava l'animale e colla poca alimentazione che esso prendeva, che non attribuendola alla praticata splenotomia. Il percento delle globuline crebbe oltremodo, quello delle serine oltremodo diminuì; il loro rapporto subì una vera inversione. — I risultati di questa esperienza mi pare collimino perfettamente colla spiegazione che ho tentato dare sulla origine di queste due specie d'albuminoidi.

Ecco i dati numerici.

| | | |
|---|---|---|
| Data del salasso . . . . . . . | 3 Giugno | 11 Giugno |
| Qualità del sangue . . . . . . | Arterioso | Venoso |
| Quantità » . . . . . . | 70 c. c. | 60 c. c. |
| Peso del corpo . . . . . . . | Kg. 4.850 | Kg. 5 |
| Residuo secco . . . . . . . . | 6.684 % | 7.724 % |
| Albuminoidi in toto . . . . . . | 4.431 » | 5.310 » |
| Sostanze solide . . . . . . . | 2.253 » | 2.414 » |
| Globuline . . . . . . . . . | 2.614 » | 3.356 » |
| Serine . . . . . . . . . . | 1.817 » | 1.954 » |
| Quoziente albuminoideo . . . . | 0.695 | 0.582 |

Dopo l'11 giugno non tenni più in osservazione quest'animale, che fu usato da altri per altre ricerche; esso però, malgrado nuove operazioni, cui fu sottoposto, non soccombette, e si rimise in condizioni discrete.

Questa la serie delle esperienze che ho potuto fare fin qui.

Riconoscendo per primo le molte lacune di questo lavoro, le quali cercherò di colmare prima che mi sarà possibile colla pubblicazione di successive ricerche, credo pertanto di poter logicamente dedurre da quanto ho esposto le conclusioni seguenti:

1° Salassando una o più volte un animale, il totale degli albuminoidi del plasma sanguigno subisce di norma un aumento.

2° Per l'anemia e proporzionatamente al grado di essa le globuline del plasma aumentano, diminuiscono le serine, si abbassa in conseguenza il quoziente albuminoideo.

3° Queste modificazioni si mantengono anche quando si leghi il dutto toracico, o si esporti la milza.

4° Queste modificazioni sarebbero dovute, per quanto riguarda le serine, alla diluzione subita dal sangue, e specialmente alla diminuita attività dei processi di assimilazione; per quanto riguarda le globuline, alla maggiore dissoluzione di materiali immagazzinati ed organizzati, ed al loro ingresso nel sangue coi liquidi interstiziali, mercè una più attiva corrente endosmotica, effettuantesi se non del tutto, almeno in gran parte, attraverso i vasi sanguigni, senza l'intervento necessario dei vasi linfatici.

---

Collo stesso scopo del presente lavoro, alcune ricerche furono già iniziate da S. Torup, sotto la direzione di Dastre, nel laboratorio della Sorbonne (1). Egli pure ha visto aumentare gli albuminoidi in toto del plasma dopo il salasso; al quale aumento prenderebbero parte tanto le globuline, quanto le serine. A tali determinazioni si è valso del metodo di Hammarsten per le globuline, e di un altro metodo indiretto per gli altri albuminoidi. Ha creduto poi salvaguardarsi da possibili errori e semplificare l'esperimento, mantenendo durante il periodo d'osservazione, che si protraeva per pochi giorni,

(1) Torup, loc. cit.

l'animale a digiuno, e rimpiazzando ogni volta il sangue che toglieva con un'egual quantità di soluzione di cloruro di sodio. Io non ho avuto nè l'una nè l'altra di queste cautele, di cui la prima, che parrebbe abbastanza utile per eliminare l'influenza troppo ignorata delle sostanze ingerite, complica d'altra parte la fedele immagine degli effetti dovuti alla sottrazione del sangue, unendovi un'altra causa, non meno importante, di alterazione della crasi, il digiuno. A me poi interessava di protrarre le esperienze al massimo limite, lo che sarebbe stato incompatibile collo stato di digiuno. M'è sembrato perciò sufficiente mantenere una dieta costante per quantità e qualità, e saggiare coll'analisi il sangue quando era supponibile, se non certissimo, che l'animale si trovasse ogni volta allo stesso stadio di digestione. Quanto poi alla seconda cautela, m'è pure sembrata inutile; poichè praticando il salasso ogni 4-7-10 giorni, l'equilibrio possibile nella pressione sanguigna si sarebbe già di per se e per naturali forze ristabilito.

L'ultima nota che ha visto la luce sullo stesso argomento è stata una serie di ricerche praticata dai Dott.[i] Mya e Viglezio nella Clinica medica di Torino (1). Per essi i salassi praticati avrebbero l'effetto di fare diminuire il percento delle globuline, aumentando quindi il quoziente albuminoideo del plasma; cosa che essi stessi non spiegano e non sanno metter d'accordo con quanto hanno trovato in alcune contingenze morbose, nè coi risultati ottenuti dal Bourckhardt sul digiuno. Del resto le ricerche del Mya e Viglezio formano una piccola appendice ad un loro importante lavoro d'indole clinica; e poichè promettono di tornare sulle esperienze essi stessi in altra occasione, non possiamo altro augurarci che i loro nuovi risultati collimino coi nostri e valgano a convalidarli.

(1) Mya e Viglezio, loc. cit.

Genova, Luglio 1889.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XIII. N. 22.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Padova,
Diretto dal Prof. A. Bonome.

# SULL'EZIOLOGIA
DELLA
# MENINGITE CEREBRO-SPINALE EPIDEMICA

RICERCHE BATTERIOLOGICHE

DEL
Dott. **A. BONOME**
Professore di Anatomia Patologica.

(Tav. IX e X)

Le ricerche sull'eziologia della meningite cerebro-spinale acuta sono andate in questi ultimi anni accrescendosi di numero. Le medesime hanno sempre più messo in chiaro, che l'agente patogeno infettivo non è costantemente lo stesso, e che i caratteri della natura dell'essudato e del modo di diffondersi del processo non costituiscono sempre dei criteri sufficientemente sicuri per giudicare della qualità dell'agente morbigeno.

In base allo studio batteriologico degli essudati ed a numerose ricerche sperimentali, gli autori (1) sono oramai d'ac-

(1) A. Fraenkel, « Ueber einen Bacterienbefund bei Meningitis Cerebro spinalis, nebst Bemerkungen über die Pneumoniemikrokokken » (*Deutsche Med. Wochenschrift*, 1886).

Foà e Bordoni Uffreduzzi, « Sull'Eziologia della meningite cerebro-spinale epidemica » (*Arch. per le Scienze Mediche*, vol. XI, 1887, n. 19).

Saenger, « Bacteriologische Untersuchungen über die Pneumonie

cordo nel ritenere, che, nella massima parte dei casi, la meningite cerebro-spinale acuta è determinata dallo stesso microorganismo che dà luogo alla pneumonite franca, ed alle sierositi multiple fibrinose, cioè dal *diplococcus pneumoniae*. Spesso infatti le alterazioni delle meningi seguono o si accompagnano all'infiammazione fibrinosa dei polmoni o delle sierose vicine, e talora alla poliartrite ed all'endocardite; mentre in un numero assai più limitato di casi la meningite da pneumococco fu trovata come malattia a sè, indipendente da ogni altra modificazione morbosa, e rappresentava per così dire un'insolita localizzazione extrapolmonare del virus pneumonico.

Tuttavia sono stati descritti anche dei casi di meningite cerebro-spinale acuta, senza complicazione di pneumonite lobare, nel cui essudato vennero riscontrati dei microorganismi patogeni di natura ben diversa dal diplococco della pneumonite.

Così Leichtenstern (1) nel 1885, studiando un'epidemia di meningite cerebro-spinale verificatasi a Colonia, rinvenne, nell'essudato meningeo di nove cadaveri, la presenza di focolai di micrococchi, per lo più isolati o appaiati, o disposti in corte catene, i quali in parte erano liberi ed in parte si trovavano nelle cellule dell'essudato. L'autore riuscì a coltivare questi microorganismi, ma non risulta che dei medesimi abbia determinate le proprietà patogene sugli animali.

Più recentemente Weichselbaum (2) descrisse una serie

und die pneumonischen Metastasen » (*Arch. für exp. Path. und Pharmakologie*, Bd. XX, 1887).

Netter, « De la méningite due au pneumocoque » (*Arch. générales de Médecine*, 68 pp. Paris 1887).

Weichselbaum, « Ueber die Aetiologie der akuten Meningitis Cerebro-spinalis » (*Fortschritte der Medicin*, Bd. V, N. 18, 1887).

Runeberg, « Pneumonie und Cerebro-spinale Meningitis » (*Berliner klin. Wochenschrift*, N. 46-47, 1888).

Neumann e Schaeffer, « Zur Aetiologie der eitrigen Meningitis » (*Virchow's Arch.*, Bd. CIX, 1887).

A. Monti, « Contribuzione allo studio della Meningite cerebro-spinale » (*Riforma Medica*, Marzo 1889).

(1) Leichtenstern, *Deutsche med. Wochenschrift*, 1885.

(2) Weichselbaum, « Ueber die Aetiologie der akuten Meningitis cerebro-spinalis » (*Fortschritte der Medicin*, Bd. V, N. 18-19, 1887).

di sei casi di meningite cerebro-spinale acuta, non manifestatisi però in forma strettamente epidemica, dall'essudato dei quali riuscì ad isolare in coltura pura un nuovo microorganismo con speciali caratteri di forma e di sviluppo sui vari terreni nutrizii. Per la costante presenza di questo parassita nel protoplasma delle cellule dell'essudato, l'A. lo chiamò *diploccus intracellularis meningitidis*.

Goldschmidt (1) in un caso di meningite cerebro-spinale, riscontrato in un bambino di quattro mesi, osservò nelle cellule dell'essudato, dei diplococchi simili per la forma a quelli descritti da Weichselbaum; però essendo Goldschmidt riuscito a coltivarli sulla gelatina alla temperatura di 20° e sulle patate, non confermerebbe l'esistenza del micrococco intracellulare di Weichselbaum, che non si svilupperebbe su tali mezzi nutrizii.

Neumann e Schaffer (2) studiarono quattro casi di meningite cerebro-spinale e nell'essudato purulento rinvennero: una volta il diplococco pneumonico di A. Fraenkel; una volta lo streptococco piogene; una terza volta un bacillo simile per la forma a quello del tifo, ma differente per il modo di crescere sulle patate; in un quarto caso le colture rimasero sterili.

Io stesso (3), nello scorso anno, riferii sopra un caso di meningite cerebro-spinale acuta associata a pleuro pericardite, determinata da un micrococco simile, per la forma soltanto, al diplococco della pneumonite, ma differente per le sue proprietà biologiche.

Assai recentemete il Netter (4) comunicò il risultato di 25

---

(1) Goldschmidt F., « Ein Beitrag zür Aetiologie der Meningitis Cerebro-spinalis » (*Centralblatt f. Bacteriologie und Parasitenkunde*, Bd. II, 1887, N. 22).

(2) Neumann e Schaeffer, « Zür Aetiologie der eitrigen Meningitis » (*Virchow's Arch.*, Bd. CIX, 1887, pag. 447).

(3) A. Bonome, « Pleuro-pericardite e meningite cerebo-spinale siero fibrinosa prodotte da un microorganismo simile al diplococco pneumonico » (*Archivio Italiano di clinica medica*, 1888).

(4) Netter, « Recherches sur les méningites suppurées » (*France médicale*, N. 64, 1 Juin 1889).

osservazioni di meningite acuta suppurativa e concluse che i microrganismi che determinarono il processo morboso erano di sei specie.

L'Autore infatti riscontrò:

16 volte il diplococco pneumonico;

4 volte lo streptococco piogene;

2 volte un micrococco appaiato, e situato per lo più nel protoplasma delle cellule dell'essudato, ma non riuscì a dimostrare che fosse il vero diplococco intracellulare di Weichselbaum;

1 volta un bacillo corto e tozzo, molto mobile, simile per la forma a quello del tifo, ma che se ne differenziava per il suo modo di crescere sulla patata;

1 volta un bacterio capsulato che cresceva sulla gelatina formando alla superficie una sporgenza a guisa di chiodo, e che risultò patogeno per le cavie e per i topi, non per i conigli; simile cioè al pneumo-bacillo di Friedländer;

1 volta dei bacilli flessuosi e molto fini accompagnati a dei micrococchi (?).

Se si fa astrazione dall'epidemia accennata da Leichtenstern nel 1885, e dalla cui relazione non si possono desumere delle conclusioni sicure, tutti i casi ora citati di meningite, *per il loro andamento sporadico*, sono ben lungi dall'infirmare il concetto unitario eziologico della meningite cerebrospinale epidemica.

In quest'anno io ebbi l'occasione di studiare dettagliatamente un'epidemia di meningite cerebro-spinale verificatasi in una zona abbastanza circoscritta del territorio adiacente a Padova. L'essersi la malattia sviluppata indipendentemente da ogni epidemia di pneumonite, in aperta campagna, e con dei caratteri clinici tutto affatto speciali, destarono in me un alto interesse di istituire delle minute ricerche sulla anatomia e sull'eziologia del processo morboso.

Il fatto del rapido ammalarsi quasi contemporaneamente di molti individui, di una data frazione di territorio, ed anche di più membri di una stessa famiglia, nonchè il decorso cli-

nico del male non lasciarono dubbio alcuno sulla natura epidemica del medesimo. Questo invase per lo più bruscamente ed attaccò di preferenza gl'individui giovani, sani e robusti; se si eccettua infatti una donna di 51 anno, gli altri ammalati non superavano il 26° anno di età.

Quasi tutti presentavano un intenso brivido iniziale accompagnato da cefalea e da dolori lungo la colonna vertebrale ed alle giunture. Talora vi era anche vomito infrenabile. La temperatura si elevava bruscamente e presentava delle remittenze. — Anche dopo morte saliva talora a 42°-43°. La conoscenza era assai di frequente perduta. Vi era un'iperestesia generale, più pronunziata agli arti inferiori e lungo il dorso. Tutti gli ammalati presentavano un trisma intenso accompagnato da spasmi tonici ai muscoli della nuca ed a quelli della doccia vertebrale, fino al punto da prodursi l'opistotono. Anche i muscoli pellicciai della faccia manifestavano delle contrazioni toniche. La pupilla era immobile. — Non di rado si notava un leggiero catarro acuto della faringe, della mucosa nasale, della trachea e dei grossi bronchi. In qualche caso fu osservata un'eruzione di orticaria distribuita simmetricamente lungo le coscie e sulla cute del ventre. — L'intensità dei fenomeni spasmodici nei primi casi verificatisi era tale da far sospettare che si trattasse di un'epidemia di tetano; ma ogni dubbio venne subito dissipato fino dalla prima autopsia e dalle prime ricerche. — Il decorso della malattia fu in qualche caso rapidissimo, tanto da avvenire la morte dopo 8-10 ore dall'esordire dei fenomeni morbosi; altra volta invece la malattia si protrasse per due settimane e più, presentando delle oscillazioni di miglioramento e di peggioramento. — Il numero dei colpiti somma a 16, in sette dei quali si ebbe l'esito letale. — Il materiale di ricerca, messo a mia disposizione dall'Autorità Municipale di Padova, consistè in cinque cadaveri, di un sesto mi fu soltanto possibile esaminare l'essudato delle meningi. — Altro materiale potei procurarmi direttamente dagli ammalati giovandomi del sangue e dell'essudato catarrale della faringe e del naso.

**Reperto necroscopico.**

In tutti i casi da me sezionati le pie meningi erano diffusamente infiltrate da una più o meno abbondante essudazione fibrinosa la quale si estendeva tanto alla convessità quanto alla base dell'encefalo e lungo tutto il midollo spinale, mostrandosi tratto tratto molto densa e compatta, in guisa da dare alla pia madre un aspetto giallo grigiastro asciutto, mentre in altri punti, come ad esempio sul verme del cervelletto, ai lati del ponte, e lungo i peduncoli, appariva più molle per una prevalenza degli elementi morfologici sulla fibrina. In un caso la pia madre cerebellare si mostrava infiltrata qua e là da un essudato in prevalenza purulenta, mentre alla convessità del cervello l'essudazione era nettamente fibrinosa. Dei densi coaguli fibrinosi si rinvenivano nei seni venosi della dura madre. — L'aracnoide in alcuni tratti era meno opacato e permetteva di notare come nelle guaine linfatiche perivascolari si contenesse un liquido torbido. La polpa cerebrale era per lo più ricca di sangue, ed i plessi coroidei apparivano finamente iniettati.

Nei ventricoli laterali esisteva una discreta quantità di liquido leggermente torbido per presenza di masse fioccose di pus e di fibrina rammollita. In un caso, a decorso acutissimo, la pia madre era sede di numerose ecchimosi e di soffusioni emorragiche, il liquido dei ventricoli laterali era fortemente sanguinolento, e nel quarto ventricolo rinvenni un grumo di sangue della grandezza di una nocciuola.

Il cuore sinistro fu trovato in tutti i casi contratto, nel destro si conteneva poco sangue scuro e grumoloso; qua e là esistevano ecchimosi sotto epicardiche e sotto endocardiche. Il miocardio si presentò due volte in stato di manifesta tumefazione torbida.

Il pericardio, la pleura ed i polmoni si mostrarono in tutti i casi perfettamente liberi da infiammazioni fibrinose. Nel parenchima polmonare si rinvennero costantemente delle emor-

ragie a focolai per lo più circoscritti, talora nella profondità del viscere, talora alla superficie, differenziabili già macroscopicamente, per la loro poca consistenza, da focolai bronco-pneumonici o da infarti embolici. — La milza una sola volta si presentò straordinariamente tumefatta e molle, con polpa abbondante, scura e spappalabile. I reni ed il fegato trovai due volte in preda a tumefazione torbida. — Nulla di anormale nell'intestino. La mucosa nasale e faringea in un caso si mostrava fortemente congesta, tumefatta e succulenta; le ghiandole linfatiche cervicali erano tumefatte considerevolmente e congeste.

**Reperto bacterioscopico a fresco.**

Coll'essudato delle meningi, col sangue del cuore destro, col succo dei focolai emorragici del polmone, colla polpa splenica e delle ghiandole linfatiche, allestii dei preparati batterioscopici sopra vetrini coprioggetti e praticai delle colorazioni con diversi metodi. — Nell'essudato delle meningi e nei focolai emorragici dei polmoni riuscii a notare costantemente la presenza di micrococchi piuttosto grandi, rotondi od ovali, immobili, talora isolati, o riuniti a due a due od in corte catene, i cui singoli membri non presentavano sempre la stessa grandezza.

In quelli riuniti a due a due notai spesso come l'uno dei micrococchi fosse più piccolo dell'altro, il quale si presentava un po' allungato, per cui la riunione di questi due micrococchi ricordava la figura di un punto esclamativo. — In un caso in cui l'essudato della pia madre era molto ricco di fibrina non rinvenni che una scarsa quantità di questi micrococchi, i quali invece si trovarono sempre in numero più rilevante quando l'essudato era molle e puriforme. Questi micrococchi resistevano bene alla colorazione col metodo di Gram ed al trattamento anche prolungato coll'alcool. Non li rinvenni mai nel protoplasma delle cellule dell'essudato e del sangue. Nei preparati allestiti col sangue tolto dal cuore destro dei cada-

veri e trattati con vari metodi non ho potuto scorgere alcun microorganismo; invece nel sangue tolto da alcuni ammalati ho osservato qualche volta la presenza di mono e di diplococchi; i micrococchi apparivano un po' più ovali, a guisa di corti bacilli, e talora presentavano una strozzatura in guisa da simulare un diplococco.

Ad escludere che si trattasse di granulazioni albuminoidi facilmente colorabili, anzichè di veri batterii, ho trattato ripetutamente i vetrini coprioggetti, prima di sottoporli alla colorazione, con soluzioni di carbonato di potassa ed ho osservato come queste granulazioni non venissero disciolte dall'alcali.

Nei focolai emorragici dei polmoni rinvenni in tutti i casi dei micrococchi isolati e delle corte catene, che facilmente resistevano al trattamento col metodo di Gram ed avevano la stessa forma di quelli rinvenuti nelle meningi.

La polpa splenica ed i gangli linfatici non presentavano nei preparati eseguiti alcun microorganismo.

**Reperto bacterioscopico di pezzi induriti.**

A completare l'esame bacterioscopico del materiale dei cadaveri, furono messi sott'alcool assoluto dei pezzetti dei singoli visceri freschi, e dopo un conveniente indurimento, praticatene delle sottili sezioni, si colorirono coi metodi di Gram, di Löffler e di Weigert.

Meningi. — Lungo i vasi della pia madre si notò un accumulo considerevole di leucociti a nucleo polimorfo; alla superficie della pia esisteva una stratificazione di fibrina a larghe maglie, entro cui accanto a delle cellule endoteliali rigonfiate si vedevano dei leucociti. Nell'interno dei vasi sanguigni, se il preparato era trattato col metodo di Weigert per colorare la fibrina apparivano degli eleganti e delicatissimi reticoli fibrinosi. Il numero dei microorganismi riscontrato nelle sezioni delle meningi fu sempre assai più scarso rispetto ai preparati fatti su vetrini coprioggetti, poichè tali microorganismi si trovavano di preferenza là dove non vi era la fibrina, cioè nella

parte liquida dell'essudato, la quale nei maneggi della preparazione andava perduta. Nell'interno dei vasi sanguigni della pia madre non mi fu dato di osservare alcun batterio.

Polmoni. — L'alterazione istologica principale che fu costantemente rilevata nei polmoni consisteva in focolai emorragici recenti, per lo più circoscritti e non accompagnati da alcuna reazione infiammatoria da parte del parenchima polmonare. La cavità degli alveoli appariva ripiena di globuli rossi ben conservati, le pareti degli alveoli erano piuttosto distese dal sangue accumulatosi nella cavità dei medesimi; i setti connettivi interalveolari apparivano compressi, ma la loro struttura era inalterata. La nessuna traccia di fibrina e di cellule semoventi nella cavità degli alveoli e l'aspetto perfettamente normale degli epitelii alveolari allontanavano qualsiasi sospetto di una essudazione intraalveolare. In un solo caso rinvenni nella mucosa dei piccoli bronchioli una discreta infiltrazione di leucociti, ma non esisteva alcun indizio di diffusione del processo infiammatorio al parenchima polmonare. Nelle zone emorragiche dei polmoni ho in tutti i casi constatato la presenza di numerosi micrococchi rotondi ed ovali, per lo più raggruppati in ammassi zoogleici più o meno voluminosi, nei quali però era quasi sempre riconoscibile, specialmente verso la periferia, una certa tendenza dei micrococchi di disporsi in catene; esistevano però delle catene bene isolate. Nessun micrococco fu visto nel protoplasma dei leucociti o delle cellule dell'epitelio.

Queste zooglee di micrococchi, e le catene isolate resistevano benissimo al trattamento col metodo di Gram e con quello di Weigert, anzi taluni ammassi zoogleici ritenevano fortemente la materia colorante, anche se trattati a lungo coll'alcool assoluto, o colla miscela di olio d'anilina e xilolo. Nelle sezioni trattate col metodo di Weigert per la fibrina non si osservava nell'interno dei vasi sanguigni quell'elegante reticolo fibrinoso che appariva nei vasi della pia madre. Nel connettivo perivascolare esistevano spesso delle zooglee di micrococchi.

Nelle sezioni della milza, delle ghiandole linfatiche tumefatte, del fegato, dei reni e del miocardio, non rinvenni alcun microorganismo.

I reni in due casi presentavano per dei tratti più o meno estesi la degenerazione torbido-grassa degli epitelii dei canalicoli contorti, ed i vasi interlobulari apparivano qua e là molto distesi da sangue.

### Colture.

In tutti cinque i casi di meningite cerebro-spinale, da me sezionati, ho raccolto con istrumenti rigorosamente sterilizzati gli essudati delle meningi cerebrali e spinali, il liquido torbido dei ventricoli cerebrali, il succo dei focolai emorragici dei polmoni, il sangue del cuore destro, nonchè la polpa della milza e dei gangli linfatici e ne allestii subito delle colture tanto nei mezzi liquidi (brodo, siero di sangue) quanto nei mezzi solidi, giovandomi sempre contemporaneamente del metodo per infissione e di quello per disseminazione su piastre. Il materiale che serviva per fare le colture veniva sempre esaminato batterioscopicamente su vetrini coprioggetti. Tentativi di coltura ho anche fatto con essudati tolti dalla faringe, e dal naso, o con sangue estratto dalle vene del braccio o dal polmone di parecchi ammalati durante il periodo più grave della malattia. Una sola volta mi venne dato di confermare il reperto delle colture degli essudati tolti durante la vita col reperto delle colture dei materiali tolti dal cadavere dello stesso individuo. Le colture per infissione allestite cogli essudati dei cadaveri umani riuscirono per lo più impure, poichè il materiale di cui disponevo non era sempre freschissimo. Con maggior facilità giovandomi delle colture disseminate riuscii fino dai primi giorni dell'epidemia ad ottenere in coltura pura il microorganismo osservato negli essudati dell'uomo.

Ecco pertanto le particolarità di sviluppo che il detto microorganismo isolato in coltura pura, presenta nei diversi terreni nutrizi artificiali.

*A*) Brodo. — Le colture in brodo peptonizzato allestite con materiali in cui non esistevano impurità, vale a dire con altre colture pure, o con sangue od essudati freschissimi di animali fortemente setticoemici si sviluppano in 24-48 ore quando siano tenute alla temperatura di 37°. Già dopo la prima giornata tutta la colonna liquida si è fatta leggermente opalescente e dopo 48 ore, specialmente se la coltura è stata allestita con sangue e con essudati, si può osservare che agitando il tubo si sollevano dal fondo del medesimo delle masse fiocconose grigio-biancastre che vanno ad intorbidare anche maggiormente il resto della colonna liquida. Questi depositi fioccosi risultano di residui organici in mezzo a cui stanno delle lunghe catene di micrococchi ripiegate ed intrecciate variamente fra di loro. Anche nella rimanente massa liquida esistono di simili lunghe catene, ma sono meno numerose. I membri che le compongono sono rotondi o leggermente ovali, piuttosto tozzi, e talora non tutti di grandezza uniforme. Esaminate in goccie pendenti, queste catene risultano immobili; si colorano bene tanto colle semplici soluzioni idro-alcooliche di fucsina e di genziana violetto, quanto coi metodi di Gram e di Löffler; non presentano alcun contorno colorabile. Tenute alla temperatura ordinaria, queste colture non si sviluppano, non posseggono alcun odore; hanno una reazione fortemente acida già dopo poche ore dacchè la coltura si trova nel termostato, al che è attribuibile forse lo sviluppo relativamente scarso delle catene.

Nelle colture di brodo preparate coi materiali tolti dai cadaveri umani, dopo 24 ore avevano già presa la prevalenza le accidentali impurità.

*B*) Agar-agar. — Il tipo delle colture disseminate nell'agar-agar è *tutto affatto caratteristico e vale a far differenziare con sicurezza il mio streptococco dal diplococco preumonico di A. Frenkel e dal meningococco di Foà e Bordoni Uffreduzzi, non solo, ma serve a distinguerlo da tutte le altre specie di streptococchi fino ad oggi conosciute.* Quando si allestisca la coltura disseminata su piastre adoperando una gio-

vane coltura di brodo od un essudato freschissimo puro, tolto da un animale d'esperimento, già dopo 36-48 ore di permanenza in termostato a 37° si può osservare la presenza di minutissime colonie i cui caratteri macro e microscopici variano a seconda che le colonie si trovano alla superficie o nello spessore dello strato nutrizio. Le colonie superficiali appaiono rotonde, miliariformi, nettamente limitate, e appena appena rilevate sulla superficie, esse sono quasi trasparenti e si distinguono, dal colorito del mezzo nutrizio, per un debolissimo riflesso azzurro che le rende alquanto opalescenti. Attesa questa grande trasparenza, tali colonie sono meglio riconoscibili quando si guardi la piastra a luce obliqua ; o quando la si sovrapponga ad un corpo nero. Le colonie profonde sono più piccole ed appariscono sotto forma di una minuta sabbia di colorito tendente al grigio; sono assai più numerose delle colonie superficiali e tanto le une quanto le altre si disgregano facilissimamente quando si voglia raccoglierle sulla punta dell'ago di platino, attesa la loro tenuissima consistenza. Esaminate ad un ingrandimento di 60-80 diametri, le colonie profonde appariscono per lo più ovali, fortemente granulose, di un colorito grigio chiaro ed hanno margini nettamente tagliati. Le colonie superficiali, stante la loro grande trasparenza, sono visibili al microscopio, per un opportuno esame, soltanto quando si moderi molto il fascio luminoso che attraversa l'apparecchio di Abbé, facendo uso cioè di diaframmi molto stretti. Si osserva allora che mentre il centro delle colonie è fortemente granuloso, la parte periferica presenta delle numerose striature concentriche ondulate, che dànno alla colonia l'aspetto di un convoluto assai fitto di lunghi e sottilissimi filamenti molto rifrangenti la luce, i quali, mentre verso il centro della colonia si intrecciano confusamente fra loro, sui margini si mostrano allineati concentricamente; non di rado però questi filamenti verso il limite estremo della colonia appariscono isolati e disposti in disordine. Si riceve così l'impressione di una colonia simile a quelle che il carbonchio dà sulla gelatina, cioè formata dall'intreccio di lunghi filamenti paragonabili ai capelli di una

testa di medusa. Applicando dei vetrini coprioggetti sulla superficie di una coltura disseminata in modo da sovrapporli alle colonie più superficiali, ed esercitando sui coprioggetti una leggiera pressione, si può con facilità asportare lo stampo delle colonie superficiali, le quali possono così venire colorate coi soliti metodi e studiate con maggiore precisione (*Klatschpräparate*). Giovandomi di questo metodo di preparazione ho potuto convincermi che le colonie erano esclusivamente costituite da un delicato e fitto convoluto di lunghe catene di micrococchi, contornate da un alone non colorabile e meglio riconoscibile nei preparati esaminati nell'acqua. Nei preparati a stampo di colonie superficiali di 3ª e di 4ª giornata le catene non apparivano più così lunghe come nelle colonie di 24-48 ore. Anche le colonie profonde ho potuto raccogliere su vetrini coprioggetti, disgregando con cautela dei piccoli frammenti della coltura disseminata: esse constano di catene più corte.

Nelle colture a striscio su vetrini porta-oggetti si ha sviluppo tanto nella profondità, quanto alla superficie lungo lo striscio, sotto forma di una patina semitrasparente che circonda per l'estensione di 1|2 meno 1 millimetro o poco più la linea d'innesto, a guisa di alone. Questo alone risulta formato dall'aggregarsi di numerose colonie, di cui le più superficiali hanno contorni striati ed ondulati, e le più profonde sono più granulose; attorno a quest'alone, esaminato ad un ingrandimento di 60-80 diametri si scorgono delle colonie isolate (*Aufschwärmen*).

Le colture per infissione nell'agar-agar tenute alla temperatura di 35°-37°, si sviluppano già dopo 24 ore sotto forma di un sottile velamento grigiastro, reticolato o leggermente granuloso, lungo il canale d'innesto, mentre alla superficie non si ha alcun sviluppo. I preparati allestiti con queste colture d'agar per infissione, trattati col metodo di Gram e poscia per un tempo relativamente lungo coll'alcool assoluto, mostravano delle lunghe catene ondulate e soltanto qualche scarso micrococco isolato od appaiato, risultante dalla disgre-

gazione del materiale di coltura nell'eseguire il preparato. Nelle colture recenti, colorate colle semplici soluzioni acquose di genziana, o di fucsina, ed esaminate nell'acqua, era riconoscibile un alone che contornava le catene. Nell'agar glicerinato lo sviluppo era parimenti rigoglioso già al secondo giorno; i micrococchi conservavano la stessa disposizione a catena, ma alcuni di essi apparivano assai più grandi, ovali, o triangolari, mentre altri erano assai più piccoli.

Le colture disseminate nell'agar e tenute nel *vuoto* diedero sviluppo delle caratteristiche colonie dopo due giorni di permanenza nel termostato a 37°; esaminate su vetrini coprioggetti, risultarono composte esclusivamente di catene contornate.

*C*) Gelatina. — Le colture fatte in gelatina, sia per infissione, sia per disseminagione, mantenute in termostato per lo spazio di 3-20 giorni, alla temperatura di 18°-20° *rimasero sterili*. A questo fatto io attribuisco una certa importanza per differenziare il mio microorganismo dai comuni streptococchi della suppurazione, dell'erisipela, nonchè dallo streptococco settico di Nicolaier e Guarnieri, e dal micrococco a catena che si rinviene talora nei focolai difterici. Mantenendo le colture di gelatina nel termostato a 37° per due o tre giorni ho potuto qualche volta constatare lo sviluppo di una sottile striscia biancastra lungo il canale d'innesto, quando si avesse avuto la cura di non agitare il tubo di coltura, ove la gelatina era stata fusa con l'elevata temperatura.

*D*) Siero di sangue. — Tanto nel siero di sangue indurito, quanto nel siero liquido, semplici o glicerinati, non mi è mai riuscito di constatare alcuno sviluppo del parassita. Infettando i sieri con colture pure e giovani, ricche di lunghe catene, ho osservato che già dopo 36-48 ore il numero di queste andava facendosi sempre piu scarso; parecchie di esse presentavano alcuni dei loro componenti assai più piccoli e difficilmente colorabili, lasciando l'impressione come se avessero subìto un'involuzione.

*E*) Patate. — Anche sulle patate non ottenni sviluppo di

sorta malgrado adoperassi colture di diversa provenienza e materiale fresco purissimo. Il materiale si conservava inalterato per due o tre giorni alla superficie della patata, poscia si essiccava.

## Proprietà biologiche delle colture.

I terreni di nutrizione più adatti per lo sviluppo dello streptococco da me isolato erano adunque rappresentati dal brodo peptonizzato e dall'agar agar. Il trasporto del microorganismo dall'uno all'altro di questi due mezzi nutrizi era compatibile con un ulteriore sviluppo, sempre che la temperatura si avvicinasse a quella dell'organismo umano. La permanenza di una coltura d'agar per sette od otto giorni in termostato alla temperatura di 37° determinava il progressivo esaurimento e la perdita di virulenza del materiale di coltura, il quale a poco a poco andava acquistando lo stesso indice di rifrazione del mezzo nutrizio, per cui non si distingueva quasi più la vegetazione. Il trapianto successivo giornaliero o bigiornaliero delle singole colture d'agar era possibile soltanto fino al quinto od al settimo trasporto, dopo di che il materiale di coltura era esaurito. Se si considera come il meningococco di Foà e Bordoni ha potuto essere portato fino alla 150ª generazione, si ha in mano un altro certo carattere differenziale tra queste due specie di microorganismi. Se si lasciavano le colture d'agar per 15-20 giorni alla temperatura dell'ambiente dopo essere stati 24-36 ore in termostato a 37°, il materiale infettivo si conservava abbastanza bene e non perdeva della sua virulenza verso gli animali d'esperimento, si aveva per così dire uno stato durevole del virus in coltura artificiale, durante il quale lo streptococco della meningite conservava la sua patogenicità assai più a lungo che non il virus pneumonico. Anche lo stato di essiccamento per 10-15-35 giorni dei materiali di coltura o del sangue, o degli essudati, sia chiusi in valve di vetro, sia mescolati a terra sterilizzata, non impediva ai micrococchi di svilupparsi nuovamente quando fos-

sero stati trasportati su opportuni mezzi nutrizi alle volute temperature; e non impedivano di esercitare la loro azione patogena verso gli animali d'esperimento.

La mancanza di ossigeno non influiva per nulla sullo sviluppo dello streptococco, quando le altre condizioni dell'ambiente fossero state favorevoli.

## Azione biologica sugli animali.

Gli animali su cui ho studiate le proprietà patogene dello streptococco della meningite sono: topolini bianchi, conigli, cavie, cani e piccioni. Per tutti, meno che per il piccione, lo streptococco è risultato patogeno, manifestando un forte potere infettante.

Soltanto qualcuno di questi animali è stato innestato con materiali tolti direttamente dai cadaveri umani, la maggior parte è stata infettata o con colture, o con materiali freschi tolti da altri animali, o con materiale essiccato.

### Topolini bianchi.

Questi animali si sono mostrati in generale molto sensibili, soccombendo rapidamente dopo 48 ore o poco più dall'innesto sottocutaneo, sia di essudati freschi o di sangue, tolti dai cadaveri di uomo, o di cane, o di altri topi, o di conigli, sia di colture di varia provenienza ed età.

Uno di questi piccoli animali, innestato sotto la cute con un piccolo frammento di essudato meningeo di un cadavere umano, moriva alla fine della seconda giornata, dopo di avere presentato per parecchie ore uno stato convulsivo generale che ricordava lo stato tetanico. Quasi tutti i topolini inoculati presentavano all'autopsia un leggero edema del connettivo sottocutaneo, in corrispondenza del punto d'innesto; questo edema alcune volte era opalescente, denso e quasi gelatinoso; nel medesimo constatai sempre numerosi micrococchi rotondi od ovali, isolati, o disposti a due, od in corte catene, i quali

presentavano costantemente una capsula nettamente riconoscibile, ma debolmente colorabile. Il sangue non presentava mai delle catene; ma soltanto una quantità di micrococchi rotondi o muniti di una strozzatura, in guisa da ricordare la forma di un diplococco; non di rado questa strozzatura si accentuava assai ed i due estremi del batterio si allontanavano restando però riuniti da una sostanza intermedia meno intensamente colorabile, mentre le due estremità, arrotondate a guisa di clava, conservavano il potere di ritenere fortemente le materie coloranti. In complesso la setticoemia nei topolini non era mai così abbondante come quella che in questi animali determina il diplococco della pneumonite; e la presenza di questi microorganismi d'aspetto claviforme nel sangue, il che non accadeva mai di osservare nel liquido dell'edema sottocutaneo, faceva credere di aver a che fare con delle forme involutive del batterio. Il sangue di questi animali, coltivato nel brodo e nell'agar, sia per infissione, sia per disseminagione su piastre, ha dato sempre ed *esclusivamente* sviluppo di lunghe catene di micrococchi.

La milza dei topolini era sempre notevolmente tumefatta e scura; nella sua polpa dilacerata su vetrini coprioggetti e colorata col metodo di Gram, si vedevano i soliti micrococchi rotondi od ovali, isolati o riuniti a due. Anche dalle colture della polpa splenica ho riottenuto sempre lo sviluppo esclusivamente di lunghe catene di micrococchi. In complesso le esperienze sui topolini dimostrarono che, quantunque molto sensibili all'azione dello streptococco della meningite, questo esercita sui medesimi un'azione biologica diversa dal diplococco della pneumonite; mancava difatti quella classica setticoemia che è solita produrre il pneumococco in questi animali. Nel fegato ho riscontrato soltanto eccezionalmente qualche batterio, al contrario di quanto avviene per le infezioni da streptococco settico, che si caratterizzano per una straordinaria abbondanza di micrococchi nei vasi di tutti i visceri, ma specialmente del fegato.

Il sangue e la polpa splenica dei topolini, introdotti sotto la

cute dei conigli ne produceva la morte in 48-72 ore; notai però parecchie volte come per ottenere l'effetto fosse necessaria una quantità di sangue maggiore di quello non sarebbe stato se si fosse trattato di sangue di coniglio.

## Conigli.

Verso i conigli, al pari che verso i topolini bianchi lo streptococco della meningite si è mostrato squisitamente patogeno. Servendomi sempre di materiali, la cui purezza era controllata da colture disseminate su piastre, oltre che dall'esame batterioscopico, ho potuto constatare che il reperto anatomico e batteriologico erano essenzialmente costanti. Ho potuto però convincermi che esistevano talora delle variazioni in rapporto non solo colla via di introduzione del virus e colla età degli animali, ma ancora, e sopratutto, colla qualità del materiale adoperato e colla rapidità con cui l'agente morbigeno penetrava in circolo. Così ottenni dei reperti un po' diversi a seconda che mi servivo, per via di introduzione del connettivo sottocutaneo o delle cavità sierose (pleura, peritoneo, meningi), o di alcuni visceri (polmoni), o direttamente del sangue (iniezione intravenosa).

Oppure il risultato dell'esperimento variava alquanto in rapporto colla qualità del materiale adoperato, a seconda cioè che praticavo gl'innesti con materiale fresco tolto da animali appena morti (sangue, liquido di edema, od essudati) o coi materiali di colture pure, ed a tale riguardo non era indifferente che il mezzo nutrizio fosse solido piuttosto che liquido, che la coltura fosse vecchia piuttosto che giovane, che fosse tenuta per più giorni alla temperatura di 35°-37° anzichè all'ambiente. Dal complesso di tutti questi risultati ottenuti sperimentando sopra 67 conigli, emerge il carattere eminentemente parassitico dello streptococco della meningite, il quale, anche al di fuori dell'organismo animale, cioè su terreni nutrizi artificiali può conservare per un certo tempo la sua virulenza.

**Innesto sottocutaneo.**

*a*) Di materiale fresco. — I conigli innestati sotto la cute del dorso con 3-4 delle usuali anse di platino immerse in sangue fresco di altri conigli setticoemici, morivano dopo tre o quattro giorni, presentando pressochè costantemente una scarsa reazione locale, consistente in una deposizione di fibrina nel connettivo sottocutaneo, per l'estensione di tre o quattro centimetri quadrati, tutto all'intorno del punto d'innesto; la fibrina era compatta, asciutta, ed il connettivo vicino non era mai sede di edema. Gli animali prima della morte non presentavano sintomi degni di nota. Una coniglia gravida di circa 15 giorni, innestata sotto la cute con tre anelli di sangue fresco ricco di batterii, morì alla fine della terza giornata con una fortissima setticoemia *senza avere abortito*. Il sangue dei conigli conteneva sempre, accanto a dei mono- e diplococchi rotondi od ovali, delle numerose catene di varia lunghezza, munite di un alone debolmente colorabile, e visibile meglio quando i preparati venivano esaminati nell'acqua. Questi resistevano assai bene alla colorazione col metodo di Gram ed al trattamento anche prolungato coll'alcool assoluto. Il sangue di questi animali, fortemente setticoemici, era per lo più grumoloso, scuro e sempre *decisamente acido*. La milza, *ogniqualvolta vi era setticoemia intensa*, si presentava costantemente un po' aumentata di volume, scolorita, molto consistente ed asciutta alla superficie del taglio, come se un denso coagulo di fibrina ne infiltrasse la polpa e ne riempisse le lacune venose. Nelle sezioni di milza indurita nell'alcool assoluto, e colorite col metodo di Weigert per la fibrina, si notava infatti che le lacune venose ed il reticolo della polpa splenica contenevano un'abbondante quantità di fibrina reticolata. Anche nei vasi periferici si sono trovati spesso dei coaguli. Non vi era mai catarro intestinale. Le pie meningi apparivano talvolta un po' più umide del normale e finamente iniettate. Nella cavità delle sierose ho rinvenuto per lo più

un umore opalescente, vischioso, ricco di lunghe catene di cocchi, circondate da un largo alone che rimaneva colorato. I reni furono trovati qualche volta in stato di tumefazione torbida. In alcuni casi nelle sezioni dei reni indurite nell'alcool e colorate col metodo di Weigert per la fibrina, ho potuto constatare una trombosi jalina attorno alle anse dei glomeruli Malpighiani, identica a quella descritta da Foà e Bordoni nei conigli uccisi col meningococco.

Adoperando per l'innesto sottocutaneo sempre la stessa quantità di sangue (4 anelli di platino) proveniente da coniglio fortemente setticoemico, si poterono uccidere fino a nove conigli in serie, quasi tutti dal terzo al quarto giorno, col reperto costante ora accennato, e nei numerosi passaggi il materiale d'innesto non mostrò di aumentare nè di diminuire la sua virulenza. Si trattava adunque di un vero virus fisso per i conigli. Se la stessa quantità di sangue, in luogo di venire introdotta sotto la cute coll'anello di platino veniva diluita in 1-2 centimetri cubici di acqua sterilizzata ed iniettata nel connettivo sottocutaneo per mezzo di una siringa Tursini, in modo cioè da facilitarne l'assorbimento, la morte dell'animale avveniva più rapidamente (in 48 ore), la setticoemia era più pronta, e la reazione locale quasi nulla.

Nell'intento di vedere se la setticoemia fosse trasmissibile dalla madre ai feti, ho esaminato il sangue delle diverse parti della placenta, e dei feti trovati in una coniglia uccisa in tre giorni in seguito ad innesto sottocutaneo di sangue fresco tolto da un altro coniglio. Ho constatato che, mentre nella porzione materna della placenta esisteva una quantità straordinariamente grande di lunghe catene capsulate, nella porzione fetale e nei visceri e nel sangue del feto esisteva un numero di gran lunga minore di micrococchi e nessuna catena. Un piccolissimo frammento della porzione materna della placenta introdotto sotto la cute di un topolino, lo uccideva dopo 50 ore col solito reperto.

Oltre che il sangue da coniglio a coniglio, ho introdotto sotto la cute anche il liquido dell'edema, che in taluni casi

si osservava attorno alla località d'innesto; questo liquido fu trovato in generale meno ricco di micrococchi e di catene ed anche meno patogeno del sangue.

L'introduzione sottocutanea di materiali di coltura nei conigli ha dato risultati meno costanti, essendo assai più difficile il procurarsi un virus fisso colle colture, allo stesso modo che si ottiene col sangue, perchè le condizioni in cui il microorganismo si trova sui mezzi nutrizi artificiali non sono assolutamente identiche a quelle in cui si trova nel sangue degli animali d'esperimento, nei materiali di colture invero, accanto al microbio si trova sempre una certa quantità di tossico che ne modifica la virulenza e che, introdotto in compagnia dello stesso microbio, sotto la cute di un animale, può modificarne l'ulteriore sviluppo e le proprietà patogeniche.

*b*) Di colture. — Ecco pertanto i risultati ottenuti dall'innesto sottocutaneo delle colture pure di streptococco della meningite. Anche qui ho notato delle differenze a seconda che adoperavo delle colture su mezzi liquidi o solidi, di recente o di vecchia data, e a seconda che adoperavo colture provenienti direttamente da sangue o da essudati freschi, o colture di parecchie generazioni.

L'iniezione sottocutanea di $^1/_2$ centimetro cubo di coltura in brodo, di 24 ore, proveniente direttamente da sangue fresco ed attivo di coniglio fortemente setticoemico, uccideva i conigli in 48 ore, con scarsa reazione locale, con forte setticoemia e milza dura, fibrinosa, *malgrado vi fosse concomitante una peritonite fibrinosa generale*, circostanza che, sperimentando col meningococco, Foà e Bordoni Uffreduzzi hanno rilevato come sfavorevole alla produzione del tumore splenico, al pari che la diretta introduzione del loro virus nel peritoneo. — Nel mentre mi riservo di ritornare su questo dato differenziale fra poco, quando dirò del reperto che si ottiene introducendo lo streptococco della meningite nelle cavità sierose, noto ora come le colture di brodo di 3ª o di 4ª giornata, tenute alla temperatura dell'ambiente dopo il loro sviluppo, introdotte sotto la cute, risultarono inattive. Le colture su mezzi

solidi invece conservarono molto più a lungo la loro virulenza, e ciò forse era dovuto alla minore facilità di diffondersi del tossico a tutto il mezzo nutrizio, come avveniva nei mezzi liquidi. I conigli innestati sotto la cute con colture d'agar recenti, morivano dal terzo al quinto giorno, presentando un forte edema che dalla località dell'innesto, in corrispondenza della regione interscapolare, si estendeva verso la zampa anteriore del lato corrispondente ed anche alle pareti del torace e dell'addome. Tale edema da principio si mostrava opalescente, molto ricco di albumina e conteneva una scarsa quantità di bacterii; nei giorni consecutivi diventava più duro, accompagnandosi con una notevole deposizione di fibrina. Gli animali presentavano quasi tutti, poco prima di morire, delle convulsioni cloniche, accompagnate da accessi di spasmi tonici ai muscoli del dorso e della nuca e spesso con trisma. — Siccome questo fatto non si verificava mai nei conigli che erano stati innestati sotto cute, con piccole quantità di sangue di altri conigli fortemente setticoemici, così era lecito pensare che questi fenomeni spasmodici fossero dovuti alla presenza di un tossico nel sangue, che agisse sui centri nervosi. All'autopsia si riscontrava sempre una forte reazione locale, rappresentata da una abbondante deposizione di fibrina e da edema gelatinoso; si osservarono spesso delle sierositi multiple fibrinose, specialmente alla pleura, al peritoneo ed al pericardio; non si osservò mai l'artrite nè la meningite in seguito ad innesto sottocutaneo di colture. Il sangue del cuore destro era per lo più coagulato, la sua reazione *non era mai così decisamente acida* come nei casi in cui detto sangue era molto ricco di streptococchi; la *milza era di volume normale e molle*, i reni ed il fegato torbidi. Negli essudati fibrinosi al pari che nel sangue, la quantità di batterii fu sempre trovata *assai più scarsa* che nei casi in cui l'innesto sottocutaneo era fatto con piccole quantità di sangue fresco, attivo. Dalle colture però del sangue e degli essudati, nonchè dei vari visceri di questi conigli uccisi con colture, ho sempre riottenuto lo sviluppo esclusivamente dello streptococco della meningite, riconoscibile

per l'aspetto caratteristico delle sue colonie sulle piastre. Inoculando sotto la cute dei conigli, delle colture pure si otteneva così un reperto che anatomicamente e batteriologicamente era analogo a quello dell'uomo. Il reperto di questi conigli però era manifestamente diverso da quello che avevo ottenuto mediante l'innesto sottocutaneo di sangue o di materiali freschi, tolti da altri conigli setticoemici, nei primi predominavano la reazione locale e le sierositi fibrinose, la setticoemia era scarsa ed il tumore splenico fibrinoso faceva difetto, nei secondi prevaleva la setticoemia, il sangue era più decisamente acido, mentre era scarsa la reazione locale e mancava ogni infiammazione fibrinosa.

Siccome l'esperimento era eseguito sempre colla medesima specie di animali, e presso a poco sempre della stessa razza ed età, così era lecito inferire, che le variazioni del reperto, anzichè a differenze nell'organismo dei singoli animali, erano da attribuirsi a differenti modalità di agire del virus in conseguenza forse di modificazioni nel grado di virulenza dello stesso. Sotto questo punto di vista lo streptococco della meningite si comporterebbe analogamente al pneumococco, cioè al pari di questo darebbe luogo alle infiammazioni fibrinose soltanto nei casi in cui è attenuato od in quegli animali che si mostrano più resistenti al virus, tra cui è da annoverarsi l'uomo.

### Innesto nelle grandi cavità sierose.

*a*) Peritoneo. — Ho innestato del sangue e degli essudati freschi di topolini e di conigli sotticoemici, nonchè dei materiali di coltura, tanto nel peritoneo e nella pleura, quanto nelle meningi dei conigli. I risultati ottenuti furono costanti; in tutti i casi in cui si adoperò del virus sicuramente attivo si ebbe la morte dei conigli; il reperto anatomico e batterioscopico però in taluni casi variava a seconda della qualità del materiale usato e delle modalità messe in opera per introdurlo.

La reazione locale fu sempre tanto più intensa e diffusa per quanto più a lungo l'animale durava in vita. L'iniezione peritoneale di un centimetro cubico di una coltura in brodo di 24 ore produceva la morte in 12-14 ore senza alcuna reazione locale e coi segni di un vero avvelenamento acutissimo, atteso il rapido assorbimento del materiale liquido, ricco di tossico alla superficie della sierosa. Le colture d'agar di 24-36 ore, stemperate minutamente in acqua sterilizzata ed introdotte nel peritoneo dei conigli, producevano la morte in epoca varia da uno a quattro giorni, dando luogo ad una reazione locale sempre intensa, rappresentata da un'abbondante essudazione fibrinosa con emorragie nel connettivo lasso sotto sieroso. Non di rado nella cavità del peritoneo, accanto a delle masse fibrinose, si trovava, in quantità più o meno rilevante un liquido denso, vischioso, d'aspetto opalescente, nel quale esistevano numerose catene di micrococchi, circondate da un largo alone debolmente colorabile. Il sangue conteneva parimenti numerosi micrococchi e corte catene, e la milza era tumefatta, consistente, scolorita ed asciutta. Lo stesso reperto si otteneva colla introduzione intra peritoneale di minime quantità di sangue fresco. Gli animali presentavano tanto più facilmente la setticoemia per quanto più il materiale introdotto era fresco, per quanto più le colture solide erano giovani e per quanto più facile ne era la penetrazione in circolo. Dall'insieme di queste esperienze è risultato il fatto che *malgrado le intense e diffuse peritoniti fibrinose, assai spesso si è riscontrata nei conigli la milza tumefatta, dura ed asciutta al taglio (milza fibrinosa) come la si osserva talora nelle setticoemie da diplococco pneumonico.*

Un simile reperto mi sembra di un certo valore, perchè può servire di termine differenziale tra lo streptococco della meningite ed il pneumo- e meningococco, i quali, secondo dimostrarono Foà e Bordoni Uffreduzzi, non produrrebbero il caratteristico tumore splenico ogni qualvolta fossero introdotti per la via del peritoneo, od ogniqualvolta determinassero una peritonite, ad un forte edema sottocutaneo.

Ho osservato anch'io come alcune volte l'introduzione intraperitoneale dello streptococco della meningite destava una intensa peritonite fibrinosa, senza che la milza presentasse l'aspetto duro caratteristico. In simili casi ho sempre constatato che il numero dei micrococchi nel sangue era molto scarso, tanto da stentare a vederne qualcuno in uno stesso preparato su vetrino coprioggetti. Ciò autorizza pertanto ad ammettere che la mancanza della milza fibrinosa non è già la conseguenza diretta della peritonite, bensì l'effetto immediato della mancata moltiplicazione nel sangue dello streptococco della meningite, cioè il non avvenuto sviluppo della setticoemia, attesa forse la presenza di una quantità relativamente grande di tossico nel sangue, o una diminuzione della loro virulenza. Nella maggior parte dei casi in cui trovai associata la peritonite diffusa alla milza fibrinosa avevo introdotto nel peritoneo delle colture d'agar piuttosto recenti (2-3 giorni) le quali, per quanto minutamente stemperate nell'acqua sterilizzata, contenevano sempre dei piccoli frammenti d'agar in cui stavano impigliati molti microorganismi. Mentre la parte liquida veniva rapidamente assorbita e determinava lo sviluppo della setticoemia, le parti meno facilmente assorbibili, quali i frammenti d'agar; contenenti dei microorganismi, destavano sulla località l'infiammazione fibrinosa che si associava così alla setticoemia ed al tumore caratteristico della milza. Nei casi in cui si riusciva a produrre il rapido riassorbimento per la via peritoneale, di molto materiale attivo, si otteneva prontamente la morte in 24-36 ore con forte setticoemia, e milza dura, senza peritonite. La maggiore o minore facilità con cui si compie il riassorbimento del materiale introdotto nel peritoneo ha dunque una certa influenza sul reperto anatomico e batterioscopico. Ma una influenza non dubbia è esercitata eziandio dal grado di virulenza del materiale inoculato. Così colture d'agar lasciate invecchiare, mantenendole fuori del termostato per 9-15 giorni, dopo di essere state un giorno solo a 37°, introdotte nel peritoneo, uccidevano i conigli in 1-3 giorni, senza peritonite fibrinosa, e con note-

vole setticoemia, caratterizzata da numerose catene, la quale faceva contrasto colla mancanza del solito tumore di milza. Risultava quindi che mentre la milza fibrinosa si poteva verificare, malgrado una intensa peritonite, quando vi era una setticoemia abbondante, non accadeva però che tutte le volte che vi era la setticoemia esistesse la milza fibrinosa. Allo scopo di determinare se questo fatto dovesse attribuirsi ad un certo grado di attenuazione del microorganismo, per effetto del tossico, innestai nel peritoneo di un coniglio una recente coltura bene cresciuta in un agar addizionato di filtrato di vecchie colture in brodo di streptococco della meningite, fino al punto da dare al mezzo nutrizio una reazione neutra o appena sensibilmente acida; l'animale morì dopo 28 ore senza peritonite, presentando nel peritoneo soltanto uno scarso trasudato vischioso, ricco di bellissime catene capsulate; e nel sangue numerosi cocchi e catene, munite parimenti di capsule; la milza, malgrado la setticoemia, era piccola, scolorita e molle. Adunque le vecchie colture in agar alcalino e le giovani colture fatte in agar addizionato di tossico, introdotte nel peritoneo, produssero una scarsa reazione locale, ed una forte setticoemia che contrastava colla mancanza del tumore splenico fibrinoso.

Dal che è lecito concludere che il tossico, quando si trova commisto in una certa misura col batterio, ne modifica il modo d'agire; questo infatti dà luogo ad una intensa setticoemia, ma non è capace di produrre il tumore splenico fibrinoso.

Il sangue dei conigli, uccisi con colture d'agar invecchiate fino a 15 giorni fuori del termostato, diede sempre sviluppo delle colonie caratteristiche ed innestato sotto la cute di altri conigli, nelle proporzioni di quattro o cinque anelli di platino, produceva la morte in 48 ore o poco più con milza fibrinosa e setticoemia forte. L'innesto intraperitoneale di colture d'agar mantenute per sei giorni consecutivi alla temperatura di 37°, non uccideva più i conigli.

*b*) MENINGI. — Coll'introduzione intrameningea di colture, sia di brodo, sia d'agar, ho potuto produrre nei conigli delle gravissime meningiti fibrinoso-emorragiche, perfettamente iden-

tiche a quelle rinvenute nei cadaveri umani. Un robustissimo coniglio, innestato sotto la dura madre con piccole quantità di una vecchia coltura di brodo (di quarta giornata), rimase in vita sei giorni, presentando nelle ultime dodici ore un forte nistagmo, accompagnato da contrazioni cloniche ai muscoli masticatori, a contratture della testa, deviazione coniugata degli occhi e paresi del treno posteriore. All'autopsia trovai una meningite fibrinoso-emorragica estesa a tutta la superficie del cervello e del midollo spinale. L'essudato meningeo risultò una coltura pura di streptococchi capsulati; coltivato su piastra, diede le solite colonie *gomitoliformi* ed innestato sotto la cute del dorso d'un topolino, l'uccise in 48 ore col solito reperto. Il sangue conteneva pochi bacterii e la milza era d'aspetto normale. Lo stesso reperto si è ottenuto anche coll'innesto sottodurale di colture d'agar.

*c*) Pleura. — Anche l'iniezione di colture nella cavità pleurica vi destava una diffusa infiammazione fibrinosa che spesso si diffondeva al pericardio, ma non oltrepassava mai il diaframma, e dava luogo ad una discreta setticoemia con milza d'aspetto normale.

## Cavie.

Le cavie si sono mostrate più resistenti dei conigli e dei topi all'azione dello streptococco della meningite, per qualunque via fosse introdotto e da qualunque fonte provenisse. Una resistenza, un po' minore, hanno presentato le cavie giovani. L'introduzione sottocutanea di piccole quantità di sangue fresco di coniglio fortemente setticoemico, o di milza di topolino non produssero che un certo malessere, accompagnato da un'infiammazione fibrinosa del connettivo sottocutaneo in corrispondenza del punto d'innesto, ma gli animali non morivano. L'iniezione sottocutanea di 1-2 centimetri cubici di sangue accanto all'infiammazione fibrinosa locale, produceva ancora delle infiammazioni fibrinose nelle sierose corrispondenti al punto d'innesto, così gli animali innestati tra

le scapole, o sotto la cute del ventre morivano in 6-8 giorni presentando rispettivamente delle pleuro-pericarditi e delle peritoniti fibrinose. Le cavie innestate, sotto la cute della testa, non presentarono mai la meningite.

L'iniezione peritoneale di 1-2 centimetri cubici di dense miscele acquose di essudati freschi produceva d'ordinario la morte in terza giornata, con un'intensa e diffusa peritonite fibrinosa, con scarsa setticoemia e milza tumefatta. L'iniezione di un centimetro cubico di coltura in brodo nel peritoneo produsse la morte di parecchie cavie ad epoca varia da sei a nove giorni sempre con forte peritonite fibrinosa, e nelle parti meno dense dell'essudato esistevano sempre numerose e lunghe catene capsulate. Vi era sempre una setticoemia non molto abbondante e la milza era per lo più aumentata di volume. Dalle colture disseminate del sangue e degli essudati del peritoneo si ottenevano sempre le caratteristiche colonie *gomitoliformi*. Una cavia dell'età di tre giorni innestata sotto cute con una coltura recente d'agar, moriva verso la fine della terza giornata, presentando un intenso edema gelatinoso sulla località d'innesto, edema in cui si notavano numerosi micrococchi e catene; non vi erano altre localizzazioni.

## Cani.

Anche i cani risultarono molto resistenti all'azione dello streptococco della meningite. Questo provocava sempre nella località d'innesto una forte infiammazione fibrinoso-purulenta per la quale l'animale rimaneva ammalato parecchio tempo, rifiutando il cibo. L'introduzione di due centimetri cubi di una recente coltura in brodo nel sacco della dura madre ha prodotta la morte di un robusto cane da pagliaio in 36 ore, con una gravissima meningite fibrinoso-purulenta, che dal punto d'innesto si era diffusa alle meningi della base del cervello e del midollo spinale.

In questo essudato si contenevano esclusivamente delle numerose catene capsulate, come risultò anche da una coltura

disseminata su piastra. Una sola ansa di platino intrisa in questo essudato fresco ed introdotto sotto la cute di un topolino, lo uccise in 48 ore col solito reperto. Un secondo cane innestato allo stesso modo sotto la dura madre con $^1/_2$ centimetro cubo di una recente coltura in brodo, presentò una intensa pachi- e lepto-meningite fibrinoso-purulenta della convessità, lungo tutto l'emisfero corrispondente al punto di innesto. Un cane, a cui iniettai nella vena giugulare 6 centimetri cubici di una coltura in brodo recente e ricca di lunghe catene di micrococchi, presentò per 30 ore circa un grave collasso, tanto da non reggersi in piedi, poscia si ristabilì. Risultati negativi ottenni dall'innesto nel peritoneo e nella mucosa nasale dei cani, sia con materiale fresco proveniente da conigli, sia con colture.

Un piccione, inoculato nella cavità del peritoneo con una recente coltura, molto attiva non presentò alcuna alterazione.

### Ricerche sull'essiccamento e sulla polvere del suolo.

Nell'intendimento di determinare se l'agente infettivo avesse potuto trovarsi nell'ambiente esterno allo stato secco e per quali vie fosse eventualmente stato introdotto nell'organismo dell'uomo, mi era necessario di stabilire fino a qual punto il microfita potesse resistere all'essiccamento. D'altro lato era necessario decidere se le alterazioni riscontrate parecchie volte alle fauci, alla mucosa nasale, alla cassa del timpano e relativa tromba d'Eustachio, nonchè alla laringe ed alla trachea nell'uomo, potessero per avventura ritenersi come la porta d'ingresso del virus. A rendere anche fondato questo sospetto, contribuiva il reperto costante della presenza di zooglee di micrococchi e di catene nei focolai emorragici del polmone.

Nello stesso tempo che andavo studiando il grado di resistenza del virus allo essiccamento, giovandomi del sangue di conigli, o degli essudati o dei materiali di coltura, ho voluto tentare alcuni esperimenti di inalazione, servendomi del virus secco, finamente polverizzato e mescolato a sabbia finis-

sima, bene lavata e sterilizzata poi al calor secco di 180°. Da questa serie di ricerche è risultato che il sangue fresco di coniglio, ricco di streptococchi, mescolato a sabbia sterilizzata e mantenuta in stato di essiccamento alla temperatura dell'ambiente (10°-15°) per 30-35 giorni era ancora capace di dar luogo a sviluppo di micrococchi isolati od uniti in corte catene, quando fosse coltivato in brodo od in agar-agar. I micrococchi resistevano ancora alla colorazione col metodo di Gram, ma i membri delle catene non apparivano tutti della stessa grandezza. Una piccola quantità di questa polvere finissima, mescolata a sangue di coniglio, insufflata nella trachea di due robusti conigli, bastò ad ucciderli in tre giorni con una intensa e diffusa tracheite e bronchite fibrinosa, mentre la setticoemia era piuttosto scarsa. Tale intensa infiammazione fibrinosa era forse in rapporto con un certo grado di attenuazione del virus da noi adoperato.

Nei polmoni dei conigli si rinvennero anche dei piccoli focolai emorragici.

In base a questi reperti era giustificato l'ammettere che l'agente infettivo abbia potuto essere introdotto nelle vie aeree dell'uomo, sotto forma di polviscolo, e che consecutivamente sia arrivato alle meningi per la via del sangue, senza determinare nei polmoni altra lesione all'infuori dell'emorragia. A completare quest'ordine di ricerche ho preso a studiare batteriologicamente diversi saggi di terra raccolti su diversi punti della località ove l'epidemia aveva dominato, così ho voluto studiare la terra dei cortili, dei giardini e dei campi. I risultati furono negativi. Ciò però non vale a dissipare completamente in me il dubbio che l'agente patogeno fosse stato per avventura introdotto per inalazione nelle vie aeree e di là passato in circolo e portato alle meningi.

Su questo riguardo io non considero come definitive le ricerche fatte finora sulla polvere del soprasuolo.

## CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE.

Come chiaro apparisce dalle mie ricerche, il microorganismo, isolato dagli essudati delle meningi cerebro-spinali e dai focolai emorragici dei polmoni umani, possiede tutte le proprietà biologiche di un vero parassita obbligato, in quanto che esso vive meno bene al di fuori dell'organismo animale e modifica anche in parte il suo modo di agire quando sia stato per un certo tempo tenuto su terreni nutrizi artificiali o conservato allo stato secco. Per la proprietà di dare luogo a delle infiammazioni fibrinose in alcuni determinati animali si avvicina al modo d'agire del pneumococco e del meningococco. Egli è possibile però distinguere con sicurezza questo microorganismo rispettivamente dal pneumo- e dal meningococco. I caratteri differenziali non consistono tanto nella forma un poco più rotonda e nel modo di disporsi in catene, il che può verificarsi, in date circostanze, anche per i due suddetti microorganismi, quanto invece nell'aspetto gomitoliforme delle colonie isolate sulla piastra d'agar, nella incapacità di crescere nel siero di sangue, nella difficoltà di venire riprodotto oltre la 5ª-6ª generazione, nella mancanza della classica setticoemia che il diplococco pneumonico solita indurre nel topolino bianco, nella costante setticoemia con catene capsulate nel coniglio e nella produzione di trasudati gelatinosi, ricchi di lunghe catene contornate, tanto nel coniglio, quanto nel topo, nelle cavie e nei cani.

Con pari facilità si riesce a differenziare il mio microorganismo dallo streptococo dell'erisipela. Innestato sotto la cute del padiglione dell'orecchio di un coniglio, non ha prodotto le solite chiazze rosse nettamente limitate, come ha determinato il vero streptococco dell'erisipela in un altro coniglio operato in via parallela. Un altro carattere differenziale inoltre è dato dall'incapacità di crescere nel siero di sangue e nella gelatina, che sono terreni molto favorevoli per lo streptococco

dell'erisipela. Anche l'aspetto delle colonie sulle piastre d'agar non ha alcunchè di comune con quelli delle colonie dello streptococco erisipelatoso.

Dagli streptococchi piogeni, semplice e maligno il mio streptocco si distingue perchè non cresce in gelatina alla temperatura ordinaria.

Dallo streptococco settico di Nicolajer e Guarnieri, rinvenuto nella terra di giardino, si differenzia, oltre che per il non crescere nella gelatina, anche per il fatto che nei topolini bianchi lo streptococco settico induce tale una setticoemia da determinare anche l'occlusione dei vasi capillari, il che non mi è mai accaduto di osservare col mio microorganismo.

Dallo streptococco septopioemico di Biondi si può facilmente distinguere, poichè questo dà sulle piastre d'agar delle colonie ovolari giallo-brune. Parimenti lo streptococco rinvenuto da Löffler sulle mucose in diversi casi di difterite e che produce nei conigli delle vere poliartriti purulente, quando sia iniettato nelle vene, si differenzia assai facilmente dal mio streptococco poichè cresce bene nella gelatina e nel siero di sangue e non è patogeno per le cavie.

Infine lo streptococco descritto da Weichselbaum in parecchi casi di pneumonite, e che, secondo l'Autore afferma, possederebbe caratteri di coltura analoghi a quello dell'erisipela, mentre sperimentalmente si comporterebbe in modo analogo al diplococco di Fraenkel, non può essere confuso collo streptococco da me isolato.

Da quanto adunque mi è riuscito di osservare negli individui morti per meningite cerebro-spinale ed in base ai risultati ottenuti collo studio dettagliato dell'agente patogeno isolato direttamente dai prodotti morbosi dell'uomo, è lecito concludere che l'epidemia di meningite cerebro-spinale, che ha dominato per breve tempo nei dintorni di Padova, è stata determinata da un microorganismo fino ad oggi non descritto dagli autori.

Tenendo conto dei caratteri biologici e morfologici, più sopra riferiti, mi sento autorizzato a considerarlo *come una*

*nuova specie di bacterio patogeno per l'uomo e per gli animali*, il quale *decisamente* si differenzia dagli altri microorganismi finora registrati come capaci di dar luogo alla meningite cerebro-spinale nell'uomo. E poichè possiede dei caratteri che valgono anche a farlo differenziare dagli streptococchi finora conosciuti, trovo giusto di distinguerlo col nome di *streptococco della meningite cerebro-spinale epidemica*.

Padova, 15 Giugno 1889.

## *Spiegazione delle Tavole.*

### TAVOLA IX.

Fig. 1. — Coltura disseminata in agar — e coltura a striscio in agar.
Fig. 2. — Coltura per infissione in agar.
Fig. 3. — Coltura a striscio osservata all'ingrandimento di 80 diametri.
Fig. 4. — Colonie gomitoliformi della piastra d'agar osservate ad un ingrandimento di 80 diametri. — Le colonie più superficiali sono più grandi ed alla periferia presentano un aspetto a strie concentriche ondulate — le più profonde sono più piccole e più fortemente granulose.
Fig. 5. — Preparato a stampo (*klatschpräparat*) di una colonia superficiale, colorito colla genziana idroalcoolica. — Tali colonie constano di un fitto intreccio di lunghe catene. — Zeiss. oc. 2, obiettivo *D*.

### TAVOLA X.

Fig. 1. — Coltura in brodo peptonizzato, dopo 24 ore. — Leitz obiettivo immersione omogenea $^1/_{12}$. Oc. III. (Metodo di Gram).
Fig. 2. Coltura in agar-agar per infissione, dopo 24 ore. — Leitz obiett. immersione omogenea $^1/_{12}$. Oc. III. (Metodo di Gram).
Fig. 3. — Sangue di coniglio appena morto. — Metodo di Gram. — Leitz obiettivo immersione omogenea $^1/_{12}$. Oc. III.
Fig. 4. — Essudato peritoneo di coniglio. — Metodo di Gram. — Leitz obiettivo immers. omogenea $^1/_{12}$. Oc. III.
Fig. 5. — Sezione di polmone umano. — Zooglee di streptococchi in mezzo alle aree emorragiche. — Metodo di Gram. — Zeiss Obiett. *D*. Oc. 2.
Fig. 6. — Essudato fresco meningeo dell'uomo. — Metodo di Gram. — Leitz obiett. immersione omogenea $^1/_{12}$. Oc. III.



Fig. 1.



Fig. 2.

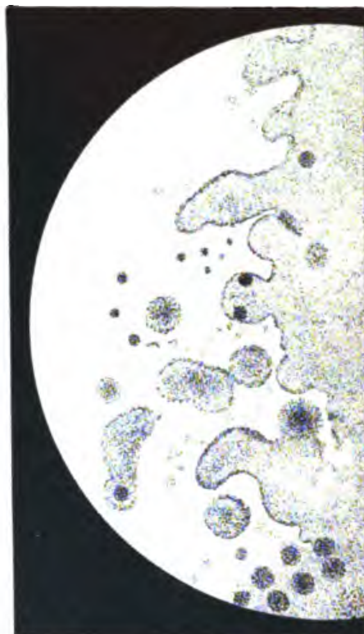


Fig. 3.

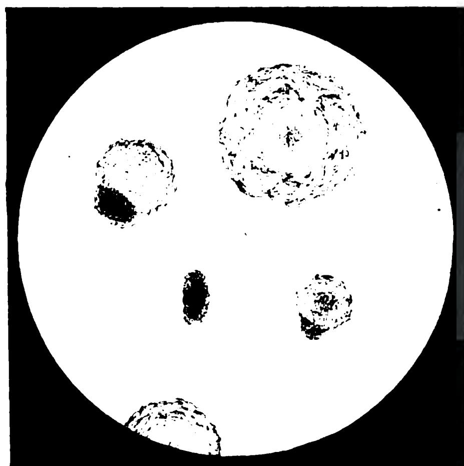


Fig. 4.

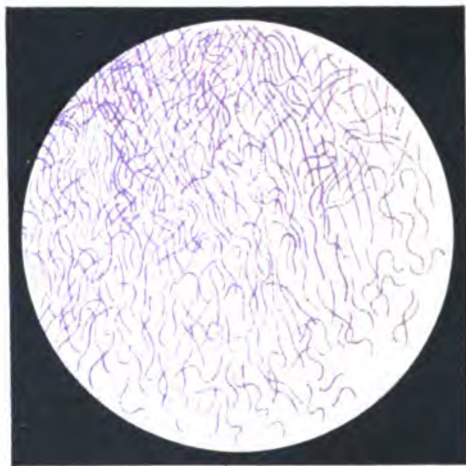
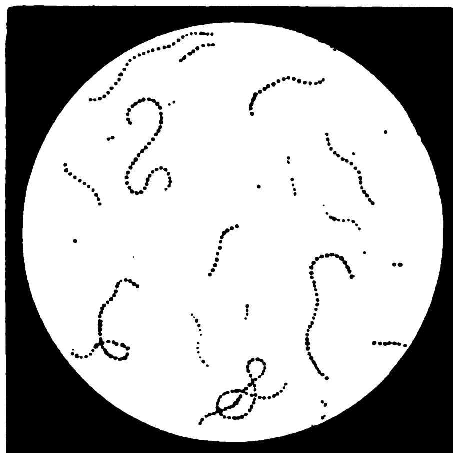
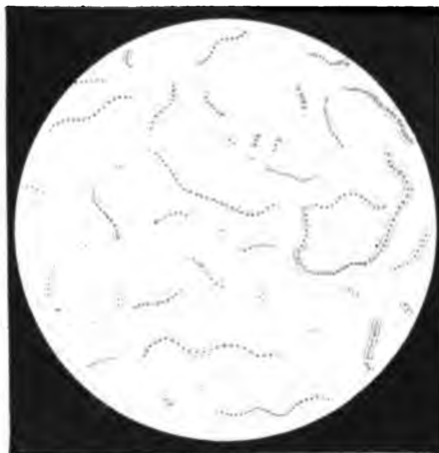
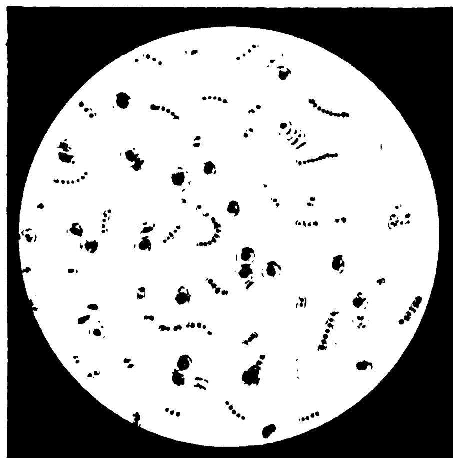


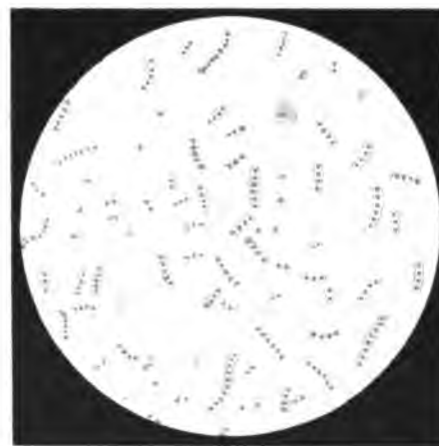
Fig. 5.

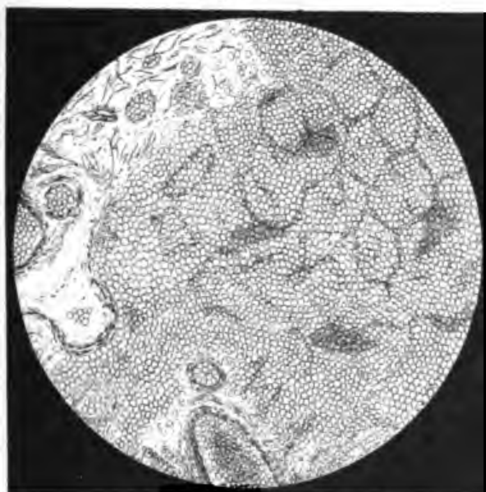
F. Velluti dis. Stab. P. Prosperini A. N. Berlese litog.

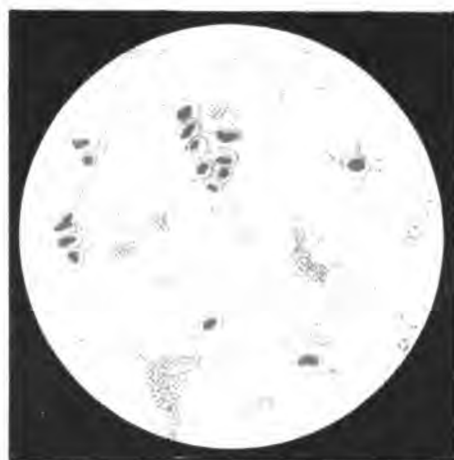

Fig. 1.


Fig. 2.


Fig. 3.


Fig. 4.


Fig. 5.


Fig. 6.

F Velluti dis Stab P Prosperini A N Berlese lit.

Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6





